Ganong
Fisiología médica

25ª edición



Kim E. Barrett
Susan M. Barman
Scott Boitano
Heddwen L. Brooks

Mc Graw Hill Education
LANGE®

A LANGE medical book

GANONG
Fisiología médica

25ª EDICIÓN

Kim E. Barrett, PhD
Distinguished Professor, Department of Medicine
Dean of the Graduate Division
University of California, San Diego
La Jolla, California

Susan M. Barman, PhD
Professor, Department of Pharmacology/ Toxicology
Michigan State University
East Lansing, Michigan

Scott Boitano, PhD
Professor, Physiology and Cellular and Molecular Medicine
Arizona Respiratory Center
Bio5 Collaborative Research Institute
University of Arizona
Tucson, Arizona

Heddwen L. Brooks, PhD
Professor, Physiology and Pharmacology
College of Medicine
University of Arizona
Tucson, Arizona

Traducción:
José Rafael Blengio Pinto
Martha Elena Araiza Martínez

Mc Graw Hill Education

MÉXICO • AUCKLAND • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • GUATEMALA • LONDRES
MADRID • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • NUEVA YORK • SAN FRANCISCO
SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • SIDNEY • SINGAPUR • ST. LOUIS • TORONTO

Program & Portfolio Manager Professional: Javier de León Fraga
Development Editor: Norma Leticia García Carbajal
Supervisor de producción: Cristina Tapia Montes de Oca

Nota

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El(los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja de informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

GANONG
Fisiología médica
25ª EDICIÓN

Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, ni parcial, ni totalmente, ni registrada en / o transmitida por un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni formato, por ningún medio, sea mecánico, fotocopiado, electrónico, magnético, electroóptico, o cualquier otro, sin el permiso previo y por escrito de la editorial.

DERECHOS RESERVADOS © 2016, 2013, 2010 respecto a la tercera edición por
McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.
Edificio Punta Santa Fe
Prolongación Paseo de la Reforma 1015 Torre A
Piso 16, Colonia Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, México, D. F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736

ISBN: 978-607-15-1365-6

Traducida de la vigésimo quinta edición: Ganong´s Review of Medical Physiology.
Copyright © 2016 by McGraw-Hill Global Education Holdings LLC.
All Rights Reserved
ISBN: 007-182510-X

MAC 03/16

1234567890 09765432108

Impreso en México *Printed in Mexico*

COMITÉ ASESOR PARA LA REVISIÓN CIENTÍFICA DE LA EDICIÓN EN ESPAÑOL

Dr. Ricardo Espinosa Tanguma
Jefe del Departamento de Fisiología y Biofísica
Facultad de Medicina, UASLP

Dr. Alain Antonio Ríos Dávila
Profesor de la Academia de Fisiología Humana
Escuela Superior de Medicina
Instituto Politécnico Nacional

Dedicado a

William Francis Ganong

William Francis ("Fran") Ganong fue un excepcional científico, profesor y escritor. Se dedicó por completo a la fisiología médica y la enseñanza de la medicina en general. Durante muchos años fungió como Director del Departamento de Fisiología de la Universidad de California, San Francisco; amó su trabajo con los estudiantes de medicina, actividad que se reflejó en los numerosos premios a la enseñanza que recibió.

A lo largo de 40 años y 22 ediciones, fue el único autor del libro *Fisiología médica*, el más vendido, además de ser coautor de cinco ediciones de *Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica*. Fue uno de los "decanos" del grupo de autores de la serie Lange, textos médicos concisos que al día de hoy siguen siendo extraordinariamente populares en el formato impreso y ahora también en el digital. El Dr. Ganong tuvo un impacto enorme en la educación de un sinnúmero de estudiantes de medicina y médicos.

Un fisiólogo general por antonomasia y un fisiólogo neuroendocrino por subespecialidad, Fran desarrolló y mantuvo una comprensión nada frecuente de todo el campo de la fisiología. Esto le permitió escribir las nuevas ediciones (¡cada dos años!) de *Fisiología médica* como único autor, una hazaña destacable y admirada por sus colegas fisiólogos cada vez que el libro se sometía a la revisión de estos. Fue un excelente escritor, muy adelantado a su tiempo, que tuvo el objetivo de presentar información concisa de un tema complejo. Al igual que su buen amigo el Dr. Jack Lange, fundador de la serie de libros Lange, Fran se sentía orgulloso de las muchas traducciones de *Fisiología médica* y siempre estuvo encantado de recibir una copia de la nueva edición en cualquier idioma.

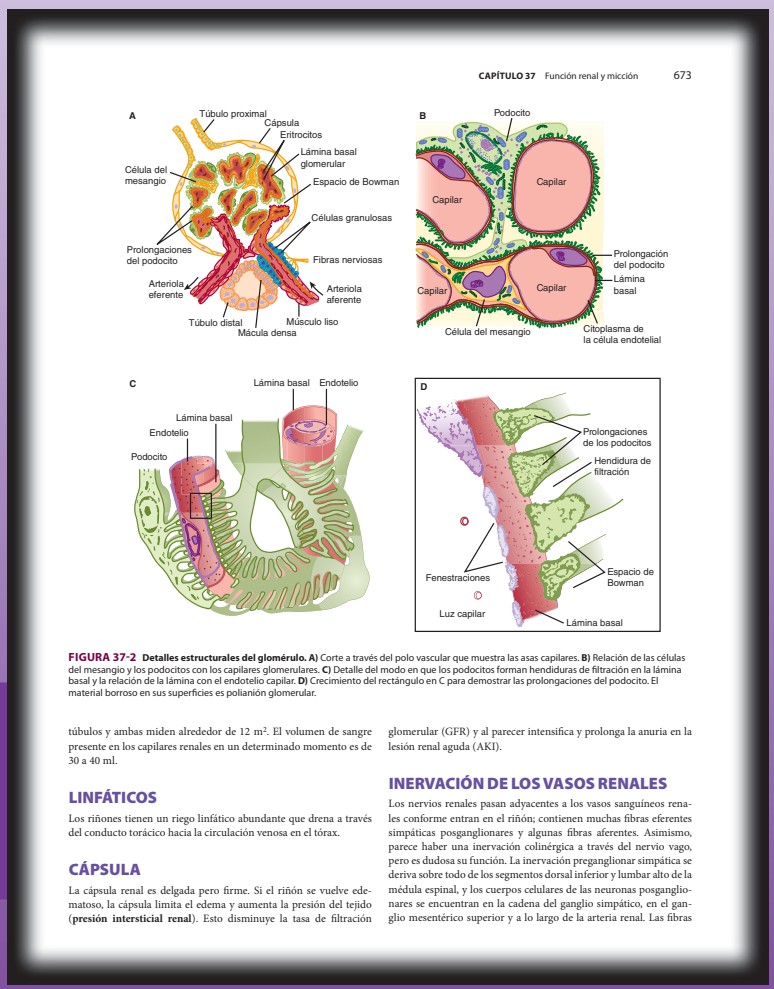
Fue un autor ideal, organizado, dedicado y entusiasta. Su libro era su orgullo y alegría, y al igual que otros autores de los libros más vendidos, podía trabajar en la próxima edición, aparentemente todos los días, actualizando las referencias, según fuera necesario volver a escribir las secciones, y tenía siempre lista la nueva edición en los tiempos que la editorial la requiriera. Su libro *Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica* tuvo la misma suerte; este fue un libro en el que trabajó de manera meticulosa los años posteriores a su retiro formal y nombramiento como profesor emérito en la UCSF.

Fran Ganong siempre tendrá una silla en la mesa principal de los grandes maestros del arte de la educación de la ciencia médica y la comunicación. Murió el 23 de diciembre de 2007. Quienes lo conocieron y trabajaron con él lo extrañan en demasía.

Características clave de la vigésima quinta edición de *Ganong Fisiología médica*

Una revisión de la fisiología humana clínicamente relevante, concisa y actualizada

- Proporciona un alcance sucinto de todos los temas importantes sin sacrificar la integridad ni la legibilidad del texto.
- Refleja las últimas investigaciones en las áreas de dolor crónico, fisiología reproductiva y la homeostasia ácido-básica.
- Incorpora ejemplos de la medicina clínica para ilustrar conceptos importantes de la fisiología.
- La introducción de los capítulos ayudan a construir una sólida base del tema a desarrollar.
- Incluye preguntas al final de cada capítulo y preguntas similares a las utilizadas en exámenes de certificación.
- Los resúmenes de los capítulos garantizan la retención de los conceptos clave.
- Más casos clínicos y diagramas en esta edición, además de enfoques terapéuticos modernos.
- Leyendas de figuras más extensas para no consultar el texto de nuevo.
- El material introductorio comprende principios clave de la regulación endocrina en la fisiología.



CAPÍTULO 37 Función renal y micción 673

FIGURA 37-2 Detalles estructurales del glomérulo. A) Corte a través del polo vascular que muestra las asas capilares. **B)** Relación de las células del mesangio y los podocitos con los capilares glomerulares. **C)** Detalle del modo en que los podocitos forman hendiduras de filtración en la lámina basal y la relación de la lámina con el endotelio capilar. **D)** Crecimiento del rectángulo en C para demostrar las prolongaciones del podocito. El material borroso en sus superficies es polianión glomerular.

túbulos y ambas miden alrededor de 12 m^2. El volumen de sangre presente en los capilares renales en un determinado momento es de 30 a 40 ml.

LINFÁTICOS

Los riñones tienen un riego linfático abundante que drena a través del conducto torácico hacia la circulación venosa en el tórax.

CÁPSULA

La cápsula renal es delgada pero firme. Si el riñón se vuelve edematoso, la cápsula limita el edema y aumenta la presión del tejido (**presión intersticial renal**). Esto disminuye la tasa de filtración glomerular (GFR) y al parecer intensifica y prolonga la anuria en la lesión renal aguda (AKI).

INERVACIÓN DE LOS VASOS RENALES

Los nervios renales pasan adyacentes a los vasos sanguíneos renales conforme entran en el riñón; contienen muchas fibras eferentes simpáticas posganglionares y algunas fibras aferentes. Asimismo, parece haber una inervación colinérgica a través del nervio vago, pero es dudosa su función. La inervación preganglionar simpática se deriva sobre todo de los segmentos dorsal inferior y lumbar alto de la médula espinal, y los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares se encuentran en la cadena del ganglio simpático, en el ganglio mesentérico superior y a lo largo de la arteria renal. Las fibras

Más de 600 ilustraciones a todo color

El gusto presenta una reacción ulterior y fenómenos de contraste, similares en alguna forma a las imágenes visuales residuales y los contrastes. Algunos de ellos son "artefactos" químicos, pero otros pueden ser fenómenos realmente centrales (del encéfalo). En una planta se ha identificado una proteína modificadora del gusto, la **miraculina,** que al aplicarla en la lengua hace que la proteína cambie el sabor ácido por dulce.

Los animales, incluidos los seres humanos, tienen aversiones particularmente intensas a alimentos nuevos si después de consumirlos "se sienten mal". La utilidad de tales aversiones en la supervivencia se manifiesta en situaciones en que se evita la ingestión de tóxicos.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las neuronas del sentido del olfato, las células sustentaculares y las células madre basales están situadas en el epitelio olfatorio dentro de la zona superior de la cavidad nasal.
- Los cilios situados en el "ensanchamiento" dendrítico de la neurona olfatoria contienen receptores de olores, que están acoplados a proteínas G. Los axones de las neuronas mencionadas establecen contacto con las dendritas de células mitrales y células en penacho en los bulbos olfatorios para formar los glomérulos olfatorios.
- Los estímulos que provienen del bulbo olfatorio cursan por las estrías olfatorias laterales directamente hasta la corteza olfatoria, que incluye el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio, la corteza piriforme, la amígdala y la corteza entorrinal.
- Los bulbos gustativos son órganos especializados de los sentidos para percibir el sabor (gusto) y están dentro de células progenitoras basales y tres tipos de células gustativas (oscuras, claras e intermedias). Los tres tipos de células gustativas pueden representar fases diversas de diferenciación de células gustativas en fase de desarrollo, en que las células claras sean las más maduras. Los bulbos gustativos están en la mucosa de la epiglotis, el paladar blando y la faringe, y en las paredes de las papilas de la lengua.
- Existen receptores gustativos de lo dulce, agrio, amargo, salado y el umami. Los mecanismos de transducción de señales incluyen el paso por conductos iónicos, unión de conductos iónicos y bloqueo de los mismos y GPCR que requiere de sistemas de segundo mensajero.
- Las fibras aferentes desde los bulbos gustativos en la lengua cursan por el séptimo, noveno y décimo pares craneales para establecer sinapsis en el núcleo del fascículo solitario. A partir de él, los axones ascienden a través del lemnisco medial ipsolateral hasta el núcleo posteromedial ventral del tálamo y de ahí a la ínsula anterior y el opérculo frontal en la corteza cerebral ipsolateral.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Se diagnosticó anosmia congénita en un varón de corta edad, trastorno poco común en que la persona nace sin el sentido del olfato. Los receptores de olores están:
   A. situados en el bulbo olfatorio
   B. situados en las dendritas de las células mitrales y en penacho
   C. situados en neuronas que establecen proyecciones directas a la corteza olfatoria
   D. situados en neuronas en el epitelio olfatorio que establecen proyecciones a las células mitrales y de ahí directamente a la corteza olfatoria
   E. situados en las células sustentaculares que establecen proyecciones con el bulbo olfatorio
2. Se diagnosticó esclerosis múltiple a una mujer de 37 años. Una de la posible consecuencia del problema es la disminución del gusto. Los receptores gustativos:
   A. para lo dulce, lo agrio, lo amargo, lo salado y el umami están separados espacialmente en la superficie de la lengua
   B. son sinónimos de los bulbos o botones gustativos
   C. constituyen un tipo de quimiorreceptor
   D. reciben fibras de aferentes de los nervios facial, trigémino y glosofaríngeo
   E. todas las afirmaciones anteriores
3. De las aseveraciones siguientes: ¿cuál *no* incrementa la capacidad de discriminar entre muchos olores diferentes?
   A. Muchos receptores diferentes
   B. El perfil de los receptores olfatorios activados por un olor particular
   C. Las proyecciones de diferentes axones de células mitrales a zonas distintas del cerebro
   D. El elevado contenido de arrestina β en las neuronas olfatorias
   E. El "olfateo"
4. Un varón de 10 años, como consecuencia de un accidente automovilístico, presentó daño del cerebro que abarcó la corteza periamigdaloide, piriforme y entorrinal. De los siguientes déficits sensitivos: ¿cuál es el que tendrá mayor posibilidad de existir?
   A. Perturbaciones visuales
   B. Hiperosmia
   C. Problemas auditivos
   D. Anomalías del gusto y el olfato
   E. Ningún déficit sensitivo mayor
5. De los planteamientos pares siguientes: ¿cuál tiene la mitad *incorrecta*?
   A. ENaC: sabor agrio
   B. Gustducina: sabor amargo
   C. Familia T1R3 de GPCR: sabor dulce
   D. Surco de Heschel: olfato
   E. Glándulas de Ebner: agudeza del gusto
6. Un varón de nueve años mostró episodios frecuentes de epistaxias incontrolables. Por recomendación del médico fue sometido a una operación para corregirle un problema del tabique nasal. Días después de la cirugía le indicó a su madre que no percibía el olor de los rollos de canela que ella horneaba. De los planteamientos siguientes: ¿cuál es verdadero respecto a la transmisión olfatoria?
   A. Una neurona sensitiva olfatoria expresa una variedad amplia de receptores odoríferos
   B. La inhibición lateral dentro de los glomérulos olfatorios aminora la capacidad de discriminación de diferentes tipos de receptores odoríferos
   C. La discriminación consciente de los olores depende de la vía que llega a la corteza orbitofrontal
   D. El olfato guarda una relación muy cercana con el gusto porque los receptores de olores y de sabores utilizan las mismas vías centrales
   E. Todas las afirmaciones anteriores
7. Mujer de 31 años, fumadora, con grandes deficiencias en su higiene bucal durante muchos años de su vida. En los últimos años notó que disminuía su sensibilidad a sabores de algunos alimentos de los cuales derivaba placer al comerlos. De los planteamientos

Las preguntas de revisión al final del capítulo ayudan a evaluar la comprensión del lector

RECUADRO CLÍNICO 6-2

Miastenia grave

La **miastenia grave** es una enfermedad intensa, a veces letal, en la que el músculo estriado se encuentra débil y se cansa con facilidad. En todo el mundo su frecuencia es de 25 a 125 por cada millón de personas y puede aparecer a cualquier edad, aunque parece tener una distribución bimodal, con ocurrencias máximas en personas en el tercer decenio (sobre todo mujeres) y en el séptimo decenio de edad (en especial varones). Se debe a la formación de anticuerpos circulantes contra los **receptores colinérgicos nicotínicos** de tipo muscular. Estos anticuerpos destruyen algunos de los receptores y unen a otros con los receptores vecinos, lo cual induce su eliminación por endocitosis. En situaciones normales, el número de cuantos liberados por las terminaciones nerviosas motoras disminuye con los estímulos repetidos sucesivos. En la miastenia grave, la transmisión neuromuscular falla en estos niveles bajos de liberación cuántica. Esto produce la principal manifestación clínica de la enfermedad: la fatiga muscular con la actividad sostenida o repetida. Hay dos modalidades principales de la enfermedad. En una, los músculos más afectados son los extraoculares. En la segunda forma, surge debilidad generalizada de músculo estriado. En casos graves, todos los músculos se debilitan, incluso el diafragma, por lo que puede haber insuficiencia respiratoria y muerte. La principal alteración estructural en la miastenia grave es la aparición de hendiduras sinápticas escasas, poco superficiales y demasiado anchas, o ausentes, en la placa terminal motora. Los estudios muestran que la membrana postsináptica tiene menor respuesta a la acetilcolina, con disminución de 70 a 90% en el número de receptores por placa terminal en los músculos afectados. Los pacientes con miastenia grave tienen una tendencia mayor de la usual a padecer artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y polimiositis. Cerca de 30% de los pacientes con miastenia grave tiene un pariente por la rama materna con un trastorno autoinmunitario. Estas relaciones sugieren que las personas con miastenia grave comparten una predisposición genética a la enfermedad autoinmunitaria. Es probable que el timo participe en la patogenia del trastorno, ya que aporta linfocitos T colaboradores sensibilizados contra las proteínas tímicas que establecen reacciones cruzadas con los receptores para acetilcolina. En la mayoría de los pacientes, hay hiperplasia del timo, 10 a 15% tiene timomas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La debilidad muscular causada por la miastenia grave mejora después de un lapso de reposo o de la administración de un **inhibidor de la acetilcolinesterasa** como **neostigmina** o **piridostigmina**. Los inhibidores de colinesterasa impiden el metabolismo de la acetilcolina y de este modo compensan la disminución normal de la cantidad de neurotransmisores liberados durante la estimulación repetida. Los **fármacos inmunodepresores** como **prednisona**, **azatioprina** o **ciclosporina** suprimen la producción de anticuerpos y según informes, mejoran la potencia muscular en algunos sujetos con miastenia grave. La **timectomía** está indicada en particular si se sospecha que la miastenia grave depende de la presencia de un timoma. Incluso sin dicha neoplasia, la timectomía induce remisión en 35% de los pacientes, y mejora los síntomas en otro 45 por ciento.

RECUADRO CLÍNICO 6-3

Síndrome de Lambert-Eaton

Es un trastorno relativamente raro llamado **síndrome de Lambert-Eaton (LEMS)** que se manifiesta con debilidad muscular, se debe al ataque autoinmunitario contra uno de los conductos de calcio en las terminaciones nerviosas de la unión neuromuscular. Esto disminuye la penetración normal de calcio que origina la liberación de acetilcolina. La incidencia de LEMS en Estados Unidos es de un caso por 100000 personas, aproximadamente. Por lo regular es una enfermedad propia de adultos y al parecer afecta por igual a varones y mujeres. Los músculos proximales de las extremidades inferiores son los más afectados, hay "marcha de pato" y dificultad para levantar los miembros superiores. La estimulación repetida del nervio motor facilita la acumulación de iones calcio en la terminación nerviosa y aumenta la liberación de acetilcolina, lo cual incrementa la fuerza muscular. Esto contrasta con la miastenia grave, en la que los síntomas se intensifican con la estimulación repetida. Cerca de 40% de los pacientes con síndrome de Lambert-Eaton también tiene cáncer, en especial cáncer pulmonar microcítico. Una teoría es que los anticuerpos producidos para atacar a las células cancerosas también afectan los conductos de calcio, lo cual produce dicho síndrome. Este último también se relaciona con linfosarcoma, timoma maligno y cáncer de glándula mamaria, estómago, colon, próstata, vejiga, riñón o vesícula biliar. Por lo regular, los signos clínicos preceden al diagnóstico de cáncer. Tal vez se detecte un síndrome similar al síndrome de Lambert-Eaton después del uso de **antibióticos aminoglucósidos**, que también afectan la función del conducto de calcio.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Ante el hecho de que a menudo coexiste el síndrome anterior con el cáncer microcítico de pulmón, la primera estrategia terapéutica es confirmar si el paciente también tiene cáncer y en caso de tenerlo, tratarlo de manera apropiada. En sujetos sin cáncer, se inicia la **inmunoterapia**. Ejemplos de tratamientos eficaces contra LEMS son **prednisona**, la práctica de **plasmaféresis** y el concentrado **intravenoso de inmunoglobulina**. También el uso de **aminopiridinas** facilita la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y mejora la potencia muscular en sujetos con LEMS; esta categoría de fármacos bloquea los conductos de potasio presinápticos e induce la activación de los conductos de calcio regulados por voltaje. También se utilizan los inhibidores de acetilcolinesterasa, pero no siempre mejoran las manifestaciones de dicho síndrome comentado.

Los casos clínicos añaden relevancia del mundo real al texto

Acerca de los autores

KIM E. BARRETT



Kim Barrett recibió su doctorado en bioquímica de la University College London en 1982. Después de sus estudios de posdoctorado en *National Institutes of Health*, se unió al cuerpo docente de la Universidad de California, San Diego, Escuela de Medicina en 1985, alcanzando su rango de profesor de medicina en 1996. Desde 2006, ha sido la Decana de Estudios de Posgrado. Sus investigaciones se enfocan en la fisiología y fisiopatología del epitelio intestinal y en cómo las bacterias comensales, probióticas y patógenas, y los estados de enfermedades específicas, como trastornos intestinales inflamatorios, alteran su funcionamiento. Ha publicado más de 200 artículos, capítulos y revisiones, y ha recibido varios reconocimientos por sus logros en investigación, incluidos la *Bowditch and Davenport Lectureships de la American Physiological Society* y el doctorado honoris causa en ciencias médicas por parte de la *Queens University*, Belfast. Ha participado activamente en edición académica; actualmente es editora en jefe adjunta del *Journal of Physiology*. También es profesora de medicina, química farmacéutica y posgrado, dedicada y ganadora de reconocimientos, y ha enseñado varios temas de fisiología médica y de sistemas a estos grupos de estudiantes por más de 20 años. Sus esfuerzos como profesora y mentora se reconocieron con el *Bodil M. Schmidt-Nielson Distinguished Mentor and Schientist Award de la American Physiological Society* en 2012; también fungió como presidenta número 86ª de dicha institución por el periodo 2013-2014. Sus experiencias como docente la condujeron a escribir *Fisiología gastrointestinal* (McGraw-Hill, 2005, segunda edición publicada en 2014). En 2007, tuvo el honor de ser invitada a dirigir las ediciones 23a. y subsiguientes del Ganong, incluida la presente.

SUSAN M. BARMAN



Susan Barman recibió su doctorado en fisiología de la *Loyola University School of Medicine* en Maywood, Illinois. Después ingresó a la *Michigan State University* (MSU), donde actualmente es profesora en el departamento de farmacología y toxicología y en el programa de neurociencias. La Dra. Barman se ha interesado toda su carrera por el control neural de la función cardiorrespiratoria con énfasis en la caracterización y origen de las descargas nerviosas simpáticas y frénicas que ocurren de forma natural. Recibió el prestigioso *National Institutes of Health MERIT (Method to Extend Resarch in Time) Award* y también el *Outstanding University Woman Faculty Award de la MSU Faculty Professional Women's Association* y un *MSU College of Human Medicine Distinguished Faculty Award*. Ha participado activamente en la *American Physiological Society* (APS) y fungió como su 85ª presidenta. También ha sido concejal y presidenta de la *Central Nervous System Section* de la APS, del *Women in Physiology Committee* y la *Section Advisory Committee* de la APS. También es un miembro activo de la *Michigan Physiological Society*, una sociedad local de la APS.

SCOTT BOITANO



Scott Boitano recibió su doctorado en genética y biología celular de la *Washington State University* en Pullman, Washington, donde se interesó en la señalización celular. Fomentó dicho interés en la *University of California*, Los Ángeles, donde enfocó su interés en segundos mensajeros y en la fisiología celular del epitelio pulmonar. El funcionamiento del epitelio pulmonar y su contribución a la salud de los pulmones ha sido el tema central de sus investigaciones en la *University of Wyoming* y de sus cargos actuales en el departamento de fisiología y medicina celular y molecular en el *Arizona Respiratory Center* y la *Bio5 Collaborative Research Intitute*, de la *University of Arizona*. El Dr. Boitano es un miembro activo de la *American Physiological Society*; fue presidente local de la APS en Arizona durante el periodo 2010 a 2012.

HEDDWEN L. BROOKS



Heddwen Brooks recibió su doctorado del *Imperial College*, *University of London* y es profesora adjunta en el departamento de fisiología en la *University of Arizona* (UA). La Dra. Brooks es fisióloga renal; se le conoce más por el desarrollo de microtecnología para estudiar *in vivo* las vías de señalización involucradas en la regulación hormonal de la función renal. Los reconocimientos que ha recibido incluyen el *American Physiological Society* (APS) *Lazaro J. Mandel Young Investigator Award*, que se otorga a individuos por su destacado y prometedor trabajo en fisiología epitelial o renal. En 2009, recibió el *APS Renal Young Investigator Award* en la reunión anual de la *Federation of American Societies for Experimental Biology*. La Dra. Brooks fue presidenta de la *APS Renal Section Steering Committee* para el periodo 2011 a 2014 y en la actualidad colabora como editora asociada para la *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology Journal of Physiology-Renal Physiology* y en el consejo editorial de la *American Journal of Physiology-Renal Physiology* desde 2001. La Dra. Brooks ha colaborado en la sección de estudios de los *National Institutes of Health* y la *American Heart Association*; en fecha reciente fue miembro de la *Merit Review Board del Department of Veterans' Affairs*.

Contenido

Prefacio ix

SECCIÓN I **Bases celulares y moleculares de la fisiología médica 1**

1 Principios generales y producción de energía en fisiología médica 3

2 Revisión de la fisiología celular en fisiología médica 33

3 Inmunidad, infección e inflamación 67

4 Tejido excitable: nervios 85

5 Tejido excitable: músculo 99

6 Transmisión sináptica y de la unión 121

7 Neurotransmisores y neuromoduladores 137

SECCIÓN II **Neurofisiología central y periférica 157**

8 Neurotransmisión somatosensitiva: tacto, dolor y temperatura 159

9 Vista 177

10 Audición y equilibrio 199

11 Olfato y gusto 217

12 Control reflejo y voluntario de la postura y el movimiento 227

13 Sistema nervioso autónomo 255

14 Actividad eléctrica del cerebro, estados de sueño-vigilia y ritmos circadianos 269

15 Aprendizaje, memoria, lenguaje y habla 283

SECCIÓN III **Fisiología endocrina y de la reproducción 297**

16 Conceptos básicos de la regulación endocrina 299

17 Regulación hipotalámica de las funciones hormonales 307

18 Hipófisis 321

19 Glándula tiroides 337

20 Médula y corteza suprarrenales 351

21 Control hormonal del metabolismo de calcio y fosfatos y fisiología ósea 375

22 Desarrollo y función del aparato reproductor femenino 389

23 Fisiología del aparato reproductor masculino 417

24 Funciones endocrinas del páncreas y regulación del metabolismo de carbohidratos 429

Biblioteca Médica Virtual

SECCIÓN IV Fisiología del tubo digestivo 451

25 Generalidades de la función y regulación del tubo digestivo 453

26 Digestión, absorción y principios nutricionales 475

27 Motilidad gastrointestinal 495

28 Funciones transportadora y metabólica del hígado 507

SECCIÓN V Fisiología cardiovascular 517

29 Origen del latido cardiaco y actividad eléctrica del corazón 519

30 El corazón como bomba 537

31 La sangre como fluido circulatorio y la dinámica del flujo sanguíneo y linfático 553

32 Mecanismos reguladores cardiovasculares 585

33 Circulación por regiones especiales 601

SECCIÓN VI Fisiología de la respiración 619

34 Introducción a la estructura y la mecánica pulmonar 621

35 Transporte de gas y pH 639

36 Regulación de la respiración 655

SECCIÓN VII Fisiología renal 669

37 Función renal y micción 671

38 Regulación de la composición y el volumen del líquido extracelular 695

39 Acidificación de la orina y excreción de bicarbonato 709

Respuestas a las preguntas de opción múltiple 719

Índice 721

Biblioteca Médica Virtual

Prefacio

DE LOS AUTORES

Una vez más, estamos encantados de lanzar esta nueva edición de *Fisiología médica de Ganong*, 25a. edición. Los autores han tratado de mantener los más altos estándares de excelencia, precisión y pedagogía desarrollados por Fran Ganong a lo largo de los 46 años durante los cuales formó a un sinnúmero de estudiantes en todo el mundo con este libro de texto.

Al reconocer el fundamental y creciente papel del material gráfico en la eficacia de la educación médica, nuestro objetivo para esta nueva edición fue realizar una revisión a fondo del programa de arte y al mismo tiempo realizar cambios importantes y oportunos al texto. La gran mayoría de las figuras en esta edición se han revisado o son totalmente nuevas. Para ayudar a la comprensión del contenido, hemos utilizado figuras a color, además de diagramas, siempre que sea posible, para representar estructuras comparables, células y órganos. También hemos incluido un mayor número de ilustraciones animadas y diagramas conceptuales, así como diagramas de flujo, para promover el aprendizaje del material integrado que define la fisiología. En general, esperamos que la actualización de esta edición involucre al estudiante y haga de la comprensión y asimilación del material, una tarea más agradable.

Quedamos agradecidos a los muchos colegas y estudiantes que nos enviaron sus aclaraciones, sugerencias y material nuevo tras revisar la 24a. edición. Esta información nos ayuda a asegurar que el texto es lo más útil posible, aunque la responsabilidad por los errores, casi inevitables en un proyecto de esta envergadura, es de los autores. No obstante, esperamos que disfruten de los frutos de nuestro trabajo y del nuevo material de esta 25a. edición.

Esta edición es una revisión del trabajo original del Dr. Francis Ganong.

SECCIÓN I

Bases celulares y moleculares de la fisiología médica

El estudio detallado de la estructura fisiológica y la función de los organismos vivos se basa en leyes físicas y químicas y en la estructura molecular y celular de cada tejido y órgano. La primera sección realiza una revisión de los elementos básicos en los que se asienta la estructura trascendente de las funciones del cuerpo humano. Es necesario destacar en este punto que en las secciones iniciales no se intentará una revisión exhaustiva de los aspectos biofísicos, bioquímicos, celulares y moleculares de la fisiología, sino que más bien constituyen un recordatorio de la forma en que los elementos fundamentales de las disciplinas mencionadas contribuyen a la ciencia de la fisiología médica, que se expone en secciones ulteriores.

En la primera parte de esta sección se introducen y describen los siguientes bloques básicos de construcción: electrólitos, carbohidratos, lípidos y ácidos grasos; aminoácidos y proteínas; y ácidos nucleicos. Se trata de un recordatorio de algunos de los principios y conocimientos básicos de biofísica y bioquímica y la forma en que encajan en el entorno fisiológico. En los recuadros clínicos se incluyen ejemplos de aplicaciones clínicas directas que permiten establecer continuidad entre los conocimientos básicos, los principios fundamentales y la fisiología del hombre. Después de mencionar los principios básicos se exponen los datos genéricos de las células y sus componentes. Es importante destacar que la célula es la unidad básica corporal y su conjunto e interacciones finas entre estas unidades fundamentales permiten que se integren las funciones apropiadas de tejidos, órganos y el cuerpo en su totalidad.

En la segunda parte de la sección introductoria se exponen los fundamentos celulares de los conocimientos de grupos de células que interactúan con muchos de los órganos y sistemas que se revisan en capítulos futuros. El primer grupo de células cuyos datos se señalan son las que contribuyen a las reacciones inflamatorias en el organismo; estos factores individuales, su comportamiento coordinado y los efectos netos en el "sistema abierto" de la inflamación corporal se exponen en detalle. El segundo grupo de células que se revisa es el que se encarga de las respuestas excitadoras en la fisiología humana e incluyen neuronas y miocitos. Los conocimientos fundamentales de las actividades internas de tales células y la forma en que son reguladas por otras células vecinas permiten a los estudiosos entender su integración final en órganos y sistemas individuales que se revisan en secciones ulteriores.

En el final de esta primera sección se realiza una introducción, recordatorio y señalamiento rápido de material bibliográfico para conocer mejor las funciones fisiológicas de órganos y sistemas que se presentan en los capítulos siguientes. Para el conocimiento detallado de cualquiera de los capítulos de esta sección, se señala una excelente bibliografía de textos actualizados, con la cual se logra una revisión más detenida de los principios de bioquímica, biofísica, fisiología celular, de músculos y neuronas. Las personas que sientan mayor curiosidad después de la revisión de esta primera sección, pueden revisar estos textos para un conocimiento más detallado de los principios básicos.

Principios generales y producción de energía en fisiología médica

CAPÍTULO 1

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Definir unidades utilizadas para medir las propiedades fisiológicas.
- Definir pH y amortiguador.
- Comprender el comportamiento de los electrólitos y definir los términos difusión, ósmosis y tonicidad.
- Definir y explicar el significado del potencial de membrana en reposo.
- Comprender en términos generales las estructuras básicas de la célula: nucleótidos, aminoácidos, carbohidratos y ácidos grasos.
- Comprender las estructuras complejas elaboradas a partir de estructuras básicas: DNA, RNA, proteínas y lípidos.
- Comprender la participación de estas estructuras básicas en la conformación de la estructura celular, su función y equilibrio energético.

INTRODUCCIÓN

En organismos unicelulares, todos los procesos vitales ocurren en una sola célula. Conforme progresó la evolución de los organismos multicelulares, varios grupos celulares se organizaron en tejidos y órganos con funciones particulares. En seres humanos y otros animales vertebrados los grupos celulares especializados incluyen un aparato digestivo para la digestión y absorción de alimentos, un aparato respiratorio para la captación de O_2 y eliminación de CO_2; un aparato urinario para eliminar productos de desecho metabólico, un aparato cardiovascular para la distribución de nutrimentos, O_2 y productos del metabolismo; un aparato reproductor para perpetuar a la especie; un aparato endocrino y el sistema nervioso para coordinar e integrar la función de los otros aparatos y sistemas. Este texto revisa la forma en que funcionan estos aparatos y sistemas y los medios por los cuales cada uno contribuye a las funciones corporales en conjunto. El primer capítulo está dedicado a la revisión de los principios biofísicos y bioquímicos y la introducción al análisis de los componentes moleculares que contribuyen a la fisiología celular.

Biblioteca Médica Virtual

PRINCIPIOS GENERALES

EL CUERPO COMO "SOLUCIÓN" ORGANIZADA

Las células que constituyen el cuerpo de los animales multicelulares (excepto las formas de vida más simple), ya sean acuáticos o terrestres, existen en un "mar interno" denominado **líquido extracelular (ECF, *extracellular fluid*)** delimitado por el aparato integumentario del animal. De este líquido, las células captan O_2 y nutrimentos y vierten hacia el mismo sus productos de desecho metabólico. El ECF se encuentra más diluido que el agua de mar de hoy en día, pero su composición simula estrechamente la que se encontraba en los océanos primordiales en los cuales, se supone, se originó la vida.

En animales con aparatos vasculares cerrados, el ECF se divide en **líquido intersticial** y **plasma sanguíneo** circulante y el **líquido linfático que vincula los dos espacios mencionados**. El plasma y los elementos celulares de la sangre, en particular los eritrocitos, son los que ocupan el árbol vascular y en conjunto constituyen el **volumen sanguíneo total**. El líquido intersticial es la parte del ECF que está por fuera de los sistemas vascular y linfático y que baña a las células. En promedio, la tercera parte del **agua corporal total** es extracelular y los dos tercios restantes son intracelulares (**líquido intracelular**). La distribución inapropiada de los líquidos corporales en compartimentos ajenos origina edema (recuadro clínico 1-1).

RECUADRO CLÍNICO 1-1

Edema

El edema es la acumulación de líquidos corporales dentro de los tejidos y dicho aumento depende de una mayor fuga desde la sangre, menor "extracción" por parte del sistema linfático o ambos factores de conjunto. El edema suele observarse en los pies, tobillos y piernas, pero también puede acumularse en muchas zonas corporales como consecuencia de enfermedades que incluyen las del corazón, pulmones, hígado, riñones o glándula tiroides.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El mejor tratamiento para el edema incluye corregir el trastorno de fondo, razón por la cual el primer paso en el tratamiento es diagnosticar la causa del edema. Entre los tratamientos más generales están restringir el sodio de los alimentos para llevar al mínimo la retención de líquidos y utilizar los diuréticos apropiados.

En el varón adulto joven promedio, 18% del peso corporal está constituido por proteínas y sustancias relacionadas, 7% se compone de minerales y 15% corresponde a grasa. El restante 60% es agua. La distribución del agua se muestra en la **figura 1-1A**.

El componente intracelular del agua corporal constituye casi 40% del peso del cuerpo y el componente extracelular, cerca de 20%. Casi 25% del componente extracelular se encuentra en el sistema vascular (plasma = 5% del peso corporal) y 75% se encuentra fuera de los vasos sanguíneos (líquido intersticial = 15% del peso corporal). Todo el volumen sanguíneo representa casi 8% del peso corporal total. El flujo entre tales espacios está estrictamente regulado.

UNIDADES PARA LA MEDICIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE SOLUTOS

Para considerar los efectos de varias sustancias con importancia fisiológica y las interacciones entre ellas, el número de moléculas, cargas eléctricas o partículas de una sustancia por unidad de volumen de un líquido corporal particular a menudo son más significativas que el simple peso de la sustancia por unidad de volumen. Por esta razón, las concentraciones fisiológicas con frecuencia se expresan en términos de moles, equivalentes, u osmoles.

Moles

Un mol es el peso molecular de una sustancia en gramos, es decir, el peso molecular de una sustancia expresada en gramos. Cada mol consta de 6×10^{23} moléculas. El milimol (mmol) consta de 1/1 000 de un mol en tanto que el micromol (μmol) representa 1/1 000 000 de un mol. Así, 1 mol de NaCl = 23 g + 35.5 g = 58.5 g y 1 mmol = 58.5 mg. El mol es la unidad estándar para expresar la cantidad de sustancias en el sistema internacional de unidades (SI).

El peso molecular de una sustancia es el cociente de la masa de una molécula de la sustancia con la masa de un doceavo de la masa de un átomo de carbono-12. La masa molecular es un cociente y por tanto es adimensional. Un dalton (Da) es la unidad de masa que equivale a un doceavo de la masa de un átomo de carbono-12. Un kilodalton (kDA = 1 000 Da) es una unidad útil para expresar la masa molecular de las proteínas. Así, por ejemplo, se puede hablar de una proteína de 64 kDA o establecer que la masa molecular de una proteína es de 64 000 Da. No obstante, como el peso molecular es un cociente adimensional es incorrecto decir que el peso molecular de la proteína es de 64 kDA.

Equivalentes

El concepto de equivalencia eléctrica es importante en fisiología porque muchos de los solutos en el cuerpo se encuentran en forma de partículas cargadas. Un equivalente (eq) es 1 mol de una sustancia ionizada dividida entre su valencia. Un mol de NaCl se disocia en 1 eq de Na^+ y 1 eq de Cl^-. Un equivalente de Na^+ = 23 g, pero 1 de Ca^{2+} = 40 g/2 = 20 g. Un miliequivalente (meq) corresponde a 1/1 000 de 1 equivalente.

La equivalencia eléctrica no es necesariamente la misma que la equivalencia química. Un gramo equivalente es el peso de una sustancia que es químicamente equivalente a 8.0 g de oxígeno. La normalidad (N) de una solución es el número de gramos equivalentes en 1 L. Una solución al 1 N de ácido clorhídrico contiene tanto H^+ (1.0 g) como Cl^- (35.5 g) equivalentes = (1 g + 35.5 g)/L = 36.5 g/L.

AGUA, ELECTRÓLITOS Y EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

La molécula de agua (H_2O) es un solvente ideal para las reacciones fisiológicas. El agua tiene un **momento de dipolo** en el cual el oxígeno desplaza ligeramente los electrones de los átomos de hidrógeno y crea una separación de cargas que lo convierte en una molécula **polar**, lo que permite que el agua disuelva diversos átomos y moléculas con carga. También permite que las moléculas de H_2O interactúen con otras moléculas de agua a través de puentes de hidrógeno. La red de puentes de hidrógeno formada en el agua le da diversas propiedades fundamentales en la fisiología: 1) el agua tiene una tensión superficial elevada, 2) el agua posee una gran capacidad calórica y necesita temperaturas elevadas para la vaporización y 3) el agua tiene una constante dieléctrica alta. En términos simples, el agua es un líquido biológico excelente que actúa como soluto al tiempo que proporciona una transferencia óptima de calor y de conducción de corriente.

Los **electrólitos** (p. ej., NaCl) son moléculas que se disocian en el agua a sus equivalentes catiónico (Na^+) y aniónico (Cl^-). Debido a la carga neta en las moléculas de agua, estos electrólitos no tienden a unirse nuevamente en el agua. Existen muchos electrólitos importantes en fisiología, entre los que resaltan Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^- y HCO_3^-. Es importante notar que los electrólitos y otros compuestos con carga (p. ej., proteínas) tienen distribución heterogénea en los líquidos corporales **(fig. 1-1B)**. Estas diferencias desempeñan una función importante en la fisiología.

pH Y ACTIVIDAD AMORTIGUADORA

La conservación de una concentración estable de iones hidrógeno ($[H^+]$) en los líquidos corporales es esencial para la vida. El **pH** de

Biblioteca Médica Virtual

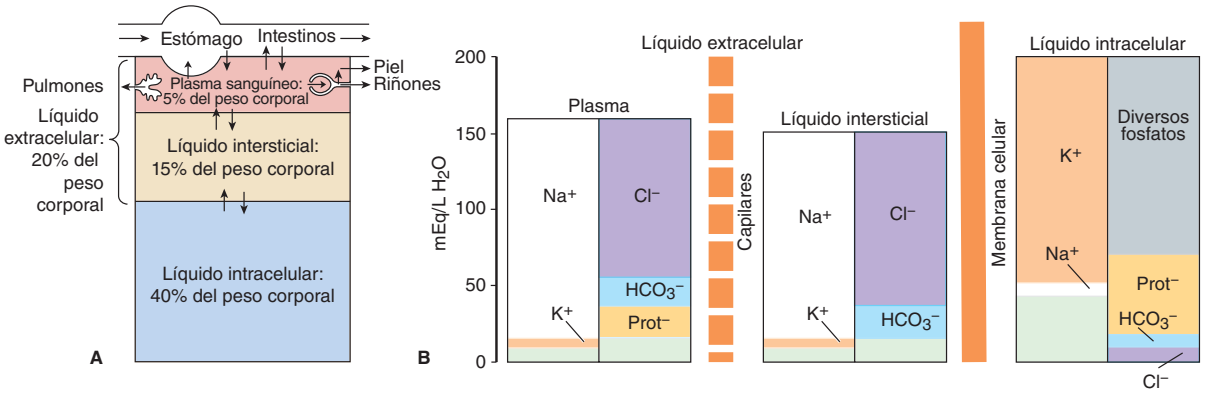


FIGURA 1-1 Organización de los líquidos y electrólitos corporales en los compartimientos. A) Los líquidos corporales se dividen en compartimientos intracelular y extracelular (ICF y ECF, respectivamente). Su contribución al porcentaje de peso corporal (tomando como referencia un varón adulto joven sano; existen ligeras variaciones con la edad y el género) destaca el dominio de los líquidos como componente corporal. Los líquidos transcelulares constituyen un porcentaje muy pequeño de los líquidos totales y no se muestran. Las flechas representan el desplazamiento de líquidos entre los compartimientos. **B)** Los electrólitos y proteínas tienen distribución desigual entre los líquidos corporales. Esta distribución desigual es fundamental para la fisiología. $Prot^-$, proteínas, las cuales tienden a tener una carga negativa en pH fisiológico.

una solución se define como el logaritmo inverso de base 10 de H^+, es decir, el logaritmo negativo de $[H^+]$.

El pH del agua a 25°C, en la cual los iones de H^+ y OH^- se encuentran en las mismas cantidades, es de 7.0 (fig. 1-2). Por cada unidad de pH por debajo de 7.0, la concentración de $[H^+]$ se incrementa 10 veces; por cada unidad de pH por arriba de 7.0, disminuye 10 veces. El plasma de los individuos sanos tiene un pH ligeramente alcalino, que se mantiene en un margen estrecho de 7.35 a 7.45 (recuadro clínico 1-2). Por el contrario, el pH gástrico puede ser bastante ácido (en el orden de 3.0) y las secreciones pancreáticas suelen ser muy alcalinas (con pH cercano a 8.0). La actividad enzimática y la estructura proteínica con frecuencia son sensibles al pH y en cualquier compartimiento corporal o celular la conservación del pH permite la eficiencia máxima de enzimas y proteínas.

Las moléculas que actúan como donadores de H^+ en las soluciones se consideran ácidas, en tanto que aquellas que tienden a eliminar

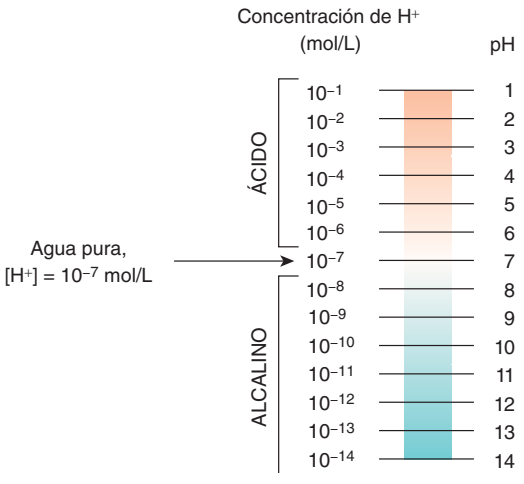


FIGURA 1-2 Concentración de protones y pH. Se muestra la concentración relativa de protones (H^+) para las soluciones en comparación con una escala de pH.

RECUADRO CLÍNICO 1-2

Trastornos acidobásicos

Surgen situaciones de exceso de ácido (acidosis) o de compuestos alcalinos (alcalosis) cuando el pH de la sangre se sitúa por fuera de sus límites normales (que son 7.35-7.45). Tales cambios disminuyen el aporte de O_2 y la eliminación de CO_2 de los tejidos. Se conocen muy diversas situaciones y enfermedades que interfieren en el control del pH en el organismo y hacen que el pH de la sangre se sitúe fuera de sus límites normales. Los trastornos acidobásicos que provienen de la función respiratoria, al grado de que se altera la concentración de CO_2, reciben los nombres de acidosis y alcalosis respiratorias. Los trastornos fuera del aparato respiratorio que modifican la concentración de HCO_3^- han sido denominados acidosis y alcalosis metabólicas; ambos trastornos provienen de perturbaciones electrolíticas, vómito o diarrea graves, ingestión de algunos fármacos, drogas y toxinas, nefropatías y enfermedades que afectan el metabolismo normal (como la diabetes).

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento apropiado de los trastornos acidobásicos depende de la identificación precisa de las alteraciones causales básicas; lo anterior es válido en especial cuando surgen alteraciones mixtas o combinadas. Al comienzo habrá que emprender el tratamiento de la acidosis respiratoria al restablecer la ventilación, en tanto que las medidas para corregir la alcalosis respiratoria se orientan a la causa de fondo. En forma típica se utilizan soluciones de bicarbonato para tratar la acidosis metabólica aguda. La dosis adecuada de cloruro de sodio restaura el equilibrio acidobásico a lo normal, en cuestión de días en el caso de sujetos con alcalosis metabólica que responde a la administración de cloruro, en tanto que aquella que es resistente a la administración de este ion obliga a corregir la causa primaria.

H^+ de las soluciones se consideran alcalinas. Los ácidos fuertes (p. ej., HCl) o bases fuertes (p. ej., NaOH) se disocian por completo en el agua y por tanto pueden cambiar más la concentración de $[H^+]$ en solución. En compuestos fisiológicos, la mayor parte de los ácidos o bases se consideran "débiles", es decir, contribuyen con relativamente pocos H^+ o eliminan pocos H^+ de la solución. El pH corporal se estabiliza por la **capacidad amortiguadora** de los líquidos corporales. Un **amortiguador** es una sustancia que tiene la capacidad de enlazar o liberar H^+ en una solución, con lo que se mantiene el pH relativamente constante pese a la adición de cantidades considerables de compuestos ácidos o alcalinos. Existe un gran número de amortiguadores que actúan en los líquidos biológicos en un momento dado. Todos los compuestos amortiguadores acoplados en una solución homogénea se encuentran en equilibrio con la misma concentración de iones hidrógeno, lo que se conoce como **principio isohídrico**. Una consecuencia de este principio es que al analizar un sistema amortiguador aislado, se puede comprender en gran medida la forma en que se comportan todos los amortiguadores biológicos en ese sistema.

Cuando se agregan ácidos a una solución, hay disociación de algunos de los componentes ácidos (HA) en su fracción de protón (H^+) y ácido libre (A^-). Esto con frecuencia se escribe como una ecuación:

$$HA \leftrightharpoons H^+ + A^-$$

Según la ley de acción de masas, en términos matemáticos se puede definir una relación para la disociación como:

$$K_a = [H^+][A^-]/[HA]$$

donde K_a es una constante y los corchetes representan las concentraciones de los compuestos individuales. En términos sencillos, el producto de la concentración de protones ($[H^+]$) multiplicado por la concentración de ácido libre ($[A^-]$) dividido entre la concentración de ácido no disociado ([HA]) es una constante definida (K). Esto puede expresarse de la siguiente manera:

$$[H^+] = K_a\,[HA]/[A^-]$$

Si se añade el logaritmo a cada lado de la ecuación:

$$\log[H^+] = \log K_a + \log[HA]/[A^-]$$

Ambos lados de la ecuación se multiplican por –1 con lo que se obtiene:

$$-\log[H^+] = -\log K_a + \log[A^-]/[HA]$$

Esto puede escribirse en una forma más convencional que se conoce como **ecuación de Henderson Hasselbach:**

$$pH = pK_a + \log[A^-]/[HA]$$

Esta ecuación relativamente simple es de gran importancia. Un aspecto que se puede notar a simple vista es que la capacidad amortiguadora de un ácido débil en particular es mejor cuando su pK_a es igual al pH de la solución, o cuando:

$$[A^-] = [HA],\ pH = pK_a$$

Se pueden aplicar ecuaciones similares a las bases débiles. Un amortiguador importante en el cuerpo es el ácido carbónico, el cual es un ácido débil y que se disocia solo en parte en H^+ y HCO_3^-:

$$H_2CO_3 \leftrightharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Si se añade H^+ a la solución de ácido carbónico, el equilibrio se inclina hacia la izquierda y la mayor parte del H^+ añadido se elimina de la solución. Si se añade OH^-, se combinan H^+ y OH^- con lo que se elimina H^+ de la solución. Sin embargo, la disminución se contrarresta por una mayor disociación de H_2CO_3 y se disminuye la reducción en la concentración de H^+. Una característica singular del bicarbonato es la relación entre su capacidad amortiguadora y la capacidad de los pulmones para eliminar dióxido de carbono del cuerpo. Otros amortiguadores de importancia biológica incluyen los fosfatos y las proteínas.

DIFUSIÓN

La difusión es el proceso por el cual se expande un gas o una sustancia en una solución, debido al movimiento de sus partículas, para ocupar todo el volumen disponible. Las partículas (moléculas o átomos) de una sustancia disueltas en un solvente se encuentran en movimiento aleatorio continuo. Una partícula tiene la misma posibilidad de desplazarse hacia el interior o al exterior del área en la cual se encuentra en altas concentraciones. No obstante, como hay más partículas en el área de alta concentración, el número total de partículas que se desplaza a áreas de baja concentración es mayor; es decir, existe un **flujo neto** de partículas de soluto de las áreas de alta concentración a las de baja concentración. El tiempo necesario para el equilibrio por medio de difusión es proporcional al cuadrado de la distancia de difusión. La magnitud de la tendencia de difusión de una región a otra es directamente proporcional al área a través de la cual tendrá lugar la difusión y al **gradiente de concentración** o **gradiente químico,** el cual es la diferencia de la concentración de la sustancia que se difunde dividida entre el grosor de la capa a través de la cual ocurre la difusión (Ley de difusión Fick). Así,

$$J = -DA\frac{\Delta c}{\Delta x}$$

en donde J es el cociente neto de difusión, D es el coeficiente de difusión, A es el área y $\Delta c/\Delta x$ es el gradiente de concentración. El signo negativo indica la dirección de la difusión. Cuando se considera el movimiento de moléculas de mayor a menor concentraciones, se obtiene un valor negativo de $\Delta c/\Delta x$, de forma que al multiplicarlo por –DA se obtiene un valor positivo. La permeabilidad de las interfaces o límites a través de los cuales se produce la difusión en el organismo es variable, pero la difusión sigue siendo una gran fuerza que modifica la distribución de agua y de solutos.

ÓSMOSIS

Cuando una sustancia se disuelve en agua, la concentración de moléculas de agua en la solución es inferior a la que se encuentra en el agua pura, porque la adición de soluto ocasiona que dicha solución ocupe un mayor volumen en comparación con el agua sola. Si la solución se coloca en un lado de una membrana que es permeable al agua pero no al soluto y se coloca un volumen igual de agua del otro lado, las moléculas de agua se difunden hacia un menor gradiente de concentración (químico) en la solución **(fig. 1-3)**. Este proceso se denomina **ósmosis** y consiste en la difusión de moléculas de **solvente** hacia la región en la cual hay concentraciones más elevadas del **soluto** para el

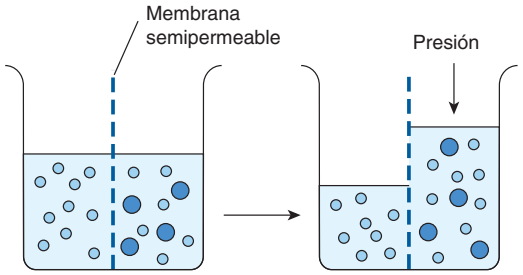


FIGURA 1-3 Diagrama que representa la ósmosis. Las moléculas de agua se representan con círculos claros, las moléculas de soluto, con círculos oscuros. En el diagrama del lado izquierdo, se coloca agua en un lado de la membrana permeable a ella, pero no al soluto y se agrega un volumen igual de solución de soluto en el otro lado. Las moléculas de agua se desplazan siguiendo su gradiente de concentración (químico) hacia la solución y, como se muestra en el diagrama del lado derecho, se incrementa el volumen de la solución. Como lo indica la flecha del lado derecho, la presión osmótica es aquella que debería aplicarse para evitar el desplazamiento de las moléculas de agua.

cual la membrana es impermeable. Este es un importante factor en los procesos fisiológicos. La tendencia para el desplazamiento de moléculas de solvente a la región con mayor concentración de solutos puede evitarse al aplicar presión a la solución más concentrada. La presión necesaria para evitar la migración de solvente es la **presión osmótica** de la solución.

La presión osmótica (al igual que la disminución de la presión del vapor, la disminución del punto de congelación y la elevación del punto de ebullición) depende del número más que del tipo de partículas en una solución; esto constituye una propiedad coligativa fundamental de las soluciones. En una **solución ideal** la presión osmótica (P) se relaciona con la temperatura y el volumen en la misma forma que la presión de un gas:

$$P = \frac{nRT}{V}$$

donde n es el número de partículas, R es la constante del gas, T es la temperatura absoluta y V es el volumen. Si T se mantiene constante, es claro que la presión osmótica es proporcional al número de partículas en la solución por unidad de volumen. Por esta razón, la concentración de partículas con actividad osmótica suele ser expresada en términos de **osmoles**. Un osmol (osm) equivale al peso molecular en gramos de una sustancia dividida entre el número de partículas en movimiento libre que cada molécula libera a la solución. Para las soluciones biológicas, más a menudo se utilizan los miliosmoles (mosm; 1/1 000 de 1 osm).

Si el soluto es un compuesto no ionizante, como la glucosa, la presión osmótica es una función del número de moléculas de glucosa presentes. Si el soluto se ioniza y forma una solución ideal, cada ion es una partícula con actividad osmótica. Por ejemplo, el NaCl podría disociarse en iones de Na^+ y Cl^-, de forma que cada mol en la solución proporcionaría 2 osm. Un mol de Na_2SO_4 se disociaría en Na^+, Na^+ y SO_4^{2-} originando 3 osm. Sin embargo, los líquidos corporales no son soluciones ideales y aunque la disociación de los electrólitos fuertes suele ser completa, el número de partículas libres que ejercen un efecto osmótico es reducido a causa de las interacciones entre los iones. Por tanto, la capacidad osmótica está determinada más por la concentración eficaz (**actividad**) que por el número de equivalentes de un electrólito en una solución. Esto explica, por ejemplo, que 1 mmol de NaCl por litro en los líquidos corporales contribuya con un poco menos de 2 mosm de partículas con actividad osmótica por litro. Mientras más concentrada sea la solución, mayor será la diferencia para ser una solución ideal.

La concentración osmolal de una sustancia en un líquido se mide por el grado en el cual disminuye el punto de congelación, en donde 1 mol de una solución ideal disminuye el punto de congelación 1.86°C. El número de miliosmoles por litro en una solución equivale a una disminución del punto de congelación dividido entre 0.00186. La **osmolaridad** es el número de osmoles por litro de solución (p. ej., plasma), en tanto que la **osmolalidad** es el número de osmoles por kilogramo de solvente. Por tanto, la osmolaridad se ve afectada por el volumen de diversos solutos en la solución y por la temperatura, en tanto que la osmolalidad no se afecta. Las sustancias con actividad osmótica en el cuerpo se disuelven en agua y la densidad de esta es de 1, de forma que las concentraciones osmolales pueden expresarse en términos de osmoles por litro (osm/L) de agua. En esta obra, se consideran las concentraciones osmolales más que las osmolares y la osmolalidad se expresa en términos de miliosmoles por litro (de agua).

Obsérvese que aunque una solución homogénea contenga partículas con actividad osmótica y pueda decirse que tiene presión osmótica, solo puede ejercer una presión osmótica cuando se encuentra en contacto con otra solución a través de una membrana permeable al solvente pero no al soluto.

CONCENTRACIÓN OSMOLAL DEL PLASMA: TONICIDAD

El punto de congelación del plasma humano normal es en promedio –0.54°C, lo que corresponde a una concentración osmolal en el plasma de 290 mosm/L. Esto equivale a una presión osmótica en comparación con el agua pura de 7.3 atm. Puede esperarse que la osmolalidad sea mayor que esta cifra, porque la suma de todos los equivalentes de cationes y aniones en el plasma es mayor de 300. Esta cifra no es tan alta porque el plasma no es una solución ideal y las interacciones iónicas reducen el número de partículas libres para ejercer el efecto osmótico. Con excepción de los casos en los que ha habido tiempo insuficiente después de un cambio súbito en la composición para que ocurra el equilibrio, todos los compartimientos hídricos del cuerpo se encuentran en equilibrio osmótico (o muy cerca del mismo). El término **tonicidad** se utiliza para describir la osmolalidad de una solución con respecto al plasma. Las soluciones que tienen la misma osmolalidad que el plasma se denominan **isotónicas;** aquellas con mayor osmolalidad se denominan **hipertónicas** en tanto que aquellas con menores cifras de osmolalidad son **hipotónicas**. Todas las soluciones que al inicio son isoosmóticas con el plasma (es decir, todas aquellas que tienen la misma presión osmótica o depresión del punto de congelamiento que el plasma) permanecerían isotónicas de no ser por el hecho de que algunos solutos se difunden hacia las células y otros se metabolizan. Así, una solución salina al 0.9% permanece isotónica porque no existe desplazamiento neto de partículas con actividad osmótica de la solución hacia las células y las partículas no se metabolizan. Por

otra parte, una solución glucosada al 5% es isotónica al momento en el que se administra por vía intravenosa, pero la glucosa sufre metabolismo, de forma que el efecto neto es la aplicación de una solución hipotónica.

Es importante notar las contribuciones relativas de diversos componentes del plasma a la concentración osmolal total del mismo. De los 290 mosm presentes en cada litro de plasma normal, casi 20 mosm corresponden a Na^+ y aniones acompañantes, sobre todo Cl^- y HCO_3^-. Otros cationes y aniones contribuyen relativamente poco. Aunque la concentración de proteínas plasmáticas es muy alta cuando se expresa en g/L, por lo común contribuyen con menos de 2 mosm/L por sus elevados pesos moleculares. Los principales solutos no electrolíticos del plasma son glucosa y urea, que en condiciones habituales se encuentran en equilibrio con las células. Su participación con la osmolalidad suele ser cercana a 5 mosm/L pero puede ser mucho mayor en estados de hiperglucemia o uremia. La osmolalidad plasmática total es importante para valorar la deshidratación, hidratación excesiva y otras anomalías de líquidos y electrólitos **(recuadro clínico 1-3)**.

DIFUSIÓN NO IÓNICA

Algunos ácidos y bases débiles son muy solubles en la membrana celular en su forma no disociada, mientras que no pueden atravesar la membrana en su forma con carga (es decir, en la forma disociada).

RECUADRO CLÍNICO 1-3

Osmolalidad plasmática y enfermedad

A diferencia de las células vegetales, que tienen paredes celulares rígidas, las membranas celulares de animales son flexibles. Por tanto, las células animales se expanden cuando se exponen a un líquido extracelular hipotónico y reducen su tamaño cuando se exponen a líquido extracelular hipertónico. Las células contienen conductos iónicos y bombas que pueden ser activadas por cambios moderados en la osmolalidad; sin embargo pueden ser superadas bajo ciertas situaciones patológicas. La hiperosmolalidad puede causar coma hiperosmolar. Por la participación predominante de los principales solutos y la desviación que tiene el plasma con respecto a una solución ideal, es posible aproximar en términos generales la osmolalidad plasmática con una variante de unos mosm/L al utilizar la siguiente fórmula, en la cual las constantes convierten las unidades clínicas a mmol de soluto por litro:

$$\text{Osmolalidad (mosm/L)} = 2\,[Na^+]\,(\text{meq/L}) + 0.055\,[\text{glucosa}]\,(\text{mg/100 ml}) + 0.36[\text{BUN}]\,(\text{mg/100 ml})$$

El BUN es el nitrógeno ureico sanguíneo. La fórmula también es útil para detectar concentraciones anormalmente elevadas de otros solutos. Una osmolalidad plasmática observada (medida por disminución del punto de congelación) que excede en gran medida el valor predicho con esta fórmula probablemente indica la presencia de sustancias extrañas como etanol, manitol (en ocasiones administrado para reducir el volumen de las células con edema por medios osmóticos) o venenos como etilenglicol (componente del anticongelante para automóviles) o metanol (de combustible alterno para automóviles).

En consecuencia, si las moléculas de una sustancia no disociada se difunden de uno a otro lado de la membrana y después se disocian, hay un movimiento neto apreciable de la sustancia no disociada de un lado de la membrana al otro. Este fenómeno se conoce como **difusión no iónica.**

EFECTO DE DONNAN

Cuando un ion en un lado de la membrana no se puede difundir a través de la misma, se afecta de forma predecible la distribución de otros iones para los cuales la membrana es permeable. Por ejemplo, la carga negativa de un anión no difusible dificulta la difusión de cationes difusibles y favorece la difusión de aniones difusibles. Considérese la siguiente situación,

X	m	Y
K^+	|	K^+
Cl^-	|	Cl^-
$Prot^-$	|	

en la cual la membrana (m) entre los compartimientos X y Y es impermeable a las proteínas con carga ($Prot^-$) pero es permeable a K^+ y Cl^-. Asumiendo que la concentración de aniones y cationes a ambos lados de la membrana sea igual al inicio, el Cl^- se difunde siguiendo su gradiente de concentración de Y a X en tanto que K^+ se desplaza con el Cl^- de carga negativa porque posee la carga opuesta. Por tanto

$$[K^+_X] > [K^+_Y]$$

Además,

$$[K^+_X] + [Cl_X] + [Prot^-_X] > [K^+_Y] + [Cl^-_Y]$$

esto es, se encuentran más partículas con actividad osmótica en el lado X que en el lado Y.

Donnan y Gibbs mostraron que en presencia de un ion no difusible, los iones difusibles se distribuyen de forma tal que el equilibrio entre sus concentraciones sea igual:

$$\frac{[K^+_X]}{[K^+_Y]} = \frac{[Cl^-_Y]}{[Cl^-_X]}$$

Despejando,

$$[K^+_X][Cl^-_X] = [K^+_Y][Cl^-_Y]$$

Esto se conoce como **ecuación de Gibbs-Donnan**, la cual se aplica para cualquier par de cationes y aniones de la misma valencia.

El efecto de Donnan sobre la distribución de iones tiene tres efectos en el cuerpo que se mencionan a continuación y se revisan más adelante. En primer lugar, por la presencia de proteínas con carga ($Prot^-$) en las células, hay más partículas con actividad osmótica en las células que en el líquido intersticial y como las células animales tienen paredes celulares flexibles, la ósmosis podría favorecer su hinchazón y eventual rotura si no fuera porque la **Na, K ATPasa** bombea iones de vuelta hacia el exterior de la célula. De esta manera, el volumen y la presión normal de la célula dependen de la

Na, K ATPasa. En segundo lugar, como en condiciones de equilibrio la distribución de los iones que pasan a través de la membrana (*m* en el ejemplo utilizado) es asimétrica, existe una diferencia eléctrica a ambos lados de la membrana cuya magnitud puede determinarse por medio de la **ecuación de Nernst**. En el ejemplo mostrado, el lado X tendrá carga negativa con respecto al lado Y. Las cargas se alinean a lo largo de la membrana, con el gradiente de concentración para Cl^- exactamente equilibrado por el gradiente eléctrico dirigido de manera opuesta y lo mismo ocurre para el K^+. En tercer lugar, como hay más proteínas en el plasma que en el líquido intersticial, hay un efecto de Donnan sobre el desplazamiento de iones a través de la pared capilar.

FUERZAS QUE ACTÚAN SOBRE LOS IONES

Las fuerzas que actúan a través de la membrana celular sobre cada ion pueden analizarse por medios matemáticos. Los iones cloruro (Cl^-) están presentes en mayores concentraciones en el líquido extracelular que en el interior de la célula y tienden a difundirse siguiendo su **gradiente de concentración** hacia el interior de la célula. El interior de la célula es negativo con respecto al exterior y los iones cloruro son desplazados hacia fuera de las células siguiendo su **gradiente eléctrico**. Se alcanza un estado de equilibrio entre la entrada y la salida de Cl^-. Se denomina **potencial de equilibrio** al potencial de membrana en el cual existe este equilibrio. Su magnitud puede calcularse con la ecuación de Nernst en la siguiente forma:

$$E_{Cl} = \frac{RT}{FZ_{Cl}} \ln \frac{[Cl_o^-]}{[Cl_i^-]}$$

en donde

E_{Cl} = potencial de equilibrio para Cl^-
R = constante de gas
T = temperatura absoluta
F = Faradio (número de culombios por mol de carga)
Z_{Cl} = Valencia de C^- (–1)
$[Cl_o^-]$ = concentración de Cl^- fuera de la célula
$[Cl_i^-]$ = concentración de C^- al interior de la célula

La conversión del logaritmo natural al logaritmo de base 10 y la sustitución de algunas de las constantes con valores numéricos con temperatura de 37 °C da origen a la siguiente ecuación:

$$E_{Cl} = 61.5 \log \frac{[Cl_i^-]}{[Cl_o^-]} \text{ (a 37°C)}$$

Nótese que al convertir a la expresión simplificada el cociente de la concentración se invirtió porque se eliminó la valencia –1 de la expresión.

El potencial de equilibrio para Cl^- (E_{Cl}) en la neurona espinal de los mamíferos, calculado a partir de los valores estándar que se presentan en el cuadro 1-1, es de –70 mV, un valor idéntico al potencial de membrana medido en reposo (–70 mV). Por tanto, no se necesitan fuerzas adicionales a las representadas por los gradientes químico y eléctrico para explicar la distribución de Cl^- a través de la membrana.

CUADRO 1-1 Concentración de algunos iones en el interior y en el exterior de neuronas motoras espinales de mamíferos

Ion	Concentración (mmol/L de H_2O)		Potencial de equilibrio (mV)
	Interior de la célula	Exterior de la célula	
Na^+	15.0	150.0	+60
K^+	150.0	5.5	–90
Cl^-	9.0	125.0	–70

Potencial de membrana en reposo = –70 mV.

Puede calcularse un potencial de equilibrio similar para K^+ (E_K; de nuevo a 37°C):

$$E_K = \frac{RT}{FZ_k} \ln \frac{[K_o^+]}{[K_i^+]} = 61.5 \log \frac{[K_o^+]}{[K_i^+]} \qquad \text{(a 37 °C)}$$

donde

E_K = potencial de equilibrio para K^+
Z_K = valencia de K^+ (+1)
$[K_o^+]$ = concentración de K^+ fuera de la célula
$[K_i^+]$ = concentración de K^+ en el interior de la célula R, T y F igual que en la ecuación anterior

En este caso, el gradiente de concentración se dirige hacia afuera y el gradiente eléctrico hacia el interior de la célula. En las neuronas motoras espinales de los mamíferos, el E_K es de –90 mV (cuadro 1-1). Como el potencial de membrana en reposo es –70 mV, hay más de K^+ en las neuronas de lo que puede explicarse por los gradientes eléctricos y químicos.

La situación para el Na^+ es muy diferente a la del K^+ y el Cl^-. La dirección del gradiente químico de Na^+ es hacia el interior de la célula, el área donde se encuentra en menor concentración y el gradiente eléctrico sigue la misma dirección. El valor de E_{Na} es de +60 mV (cuadro 1-1). Debido a que E_K y E_{Na} no son iguales al potencial de membrana, se esperaría que la célula gradualmente ganara Na^+ y perdiera K^+ si solamente las fuerzas químicas y eléctricas actuaran a través de la membrana. Sin embargo, la concentración intracelular de Na^+ y K^+ permanece constante por la permeabilidad selectiva y por la acción de la Na, K, ATPasa que transporta en forma activa Na^+ hacia el exterior de la célula y K^+ hacia el interior de la misma (en contra de su respectivo gradiente electroquímico).

ORIGEN DEL POTENCIAL DE MEMBRANA

La distribución de iones a través de la membrana celular y la naturaleza de esta membrana explican el potencial de membrana. El gradiente de concentración para el K^+ facilita su desplazamiento hacia afuera de la célula a través de los conductos de K^+, pero su gradiente eléctrico sigue la dirección opuesta (hacia el interior de la célula). En consecuencia, se alcanza un equilibrio en el cual la tendencia del K^+ para desplazarse al exterior de la célula se equilibra por su tendencia

a desplazarse hacia el interior de la misma y en dicho equilibrio hay un ligero exceso de cationes fuera de la célula y de aniones en el interior. Esta situación se mantiene por la acción de la Na, K ATPasa, que utiliza la energía obtenida del ATP para bombear K^+ de regreso al interior de la célula y mantiene baja la concentración intracelular de Na^+. La Na, K ATPasa desplaza tres moléculas de Na^+ fuera de la célula por cada dos de K^+ que entran y por tanto también contribuye al potencial de membrana, lo que se conoce como **bomba electrógena**. Cabe resaltar que el número de iones que participan en el potencial de membrana es una fracción mínima del número total presente y que las concentraciones totales de iones positivos y negativos son iguales en cualquier sitio, excepto a lo largo de la membrana.

PRODUCCIÓN DE ENERGÍA

TRANSFERENCIA DE ENERGÍA

La energía utilizada en los procesos celulares se almacena principalmente en los enlaces entre los residuos de ácido fosfórico y algunos compuestos orgánicos. Como la energía de formación de enlaces en algunos de estos fosfatos es en particular elevada, cuando se hidroliza el enlace se liberan cantidades de energía relativamente grandes (10 a 12 kcal/mol). Los compuestos que contienen dichas uniones se denominan **compuestos de fosfato de alta energía**. No todos los fosfatos orgánicos son de alta energía. Muchos, por ejemplo el de la glucosa-6-fosfato son enlaces de baja energía cuya hidrólisis produce 2 a 3 kcal/mol. Algunos de los intermediarios formados en el metabolismo de carbohidratos son fosfatos de alta energía, pero el compuesto de fosfato de alta energía más importante es el **trifosfato de adenosina (ATP)**. Esta molécula ubicua (fig. 1-4) es el almacén energético del cuerpo. Con su hidrólisis a difosfato de adenosina (ATP) libera energía directamente a procesos como la contracción muscular, el transporte activo y la síntesis de muchos compuestos químicos. La pérdida de otro fosfato para formar monofosfato de adenosina (AMP) libera más energía.

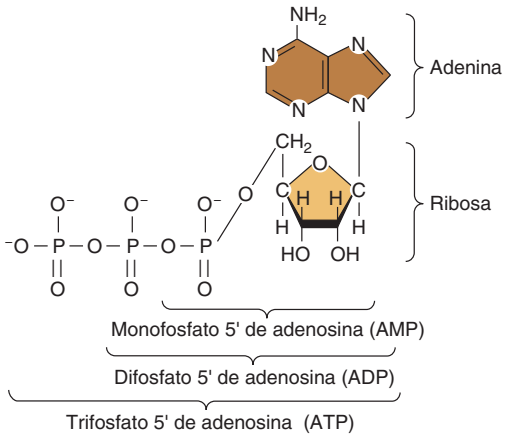


FIGURA 1-4 Derivados de adenosina ricos en energía. El trifosfato de adenosina se degrada hasta su base de purina y carbohidrato (lado derecho) y en sus derivados de fosfato ricos en energía (en la parte inferior). (Reproducido con autorización de Murray RK *et al.*: *Harper's Biochemistry*, 28th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.)

Otro grupo de compuestos de alta energía son los tioésteres, derivados acílicos de mercaptanos. La **coenzima A (CoA)** es un mercaptano ampliamente distribuido que contiene adenina, ribosa, ácido pantoténico y tioetanolamina (fig. 1-5). La CoA reducida (que suele abreviarse HS-CoA) reacciona con grupos acilo (R–CO–) para dar origen a derivados R–CO–S–CoA. Uno de los principales ejemplos es la reacción de HS–CoA con el ácido acético para formar acetilcoenzima A (acetil-CoA), un compuesto de importancia fundamental en el metabolismo intermedio. La acetilcoenzima A contiene cantidades de energía mucho mayores que el ácido acético y por tanto se combina fácilmente con sustancias en reacciones que de otra forma necesitarían energía externa. Por tanto, a menudo se conoce a la acetil-CoA como "acetato activo". Desde el punto de vista energético, la formación de 1 mol de cualquier compuesto con acil-CoA equivale a la formación de 1 mol de ATP.

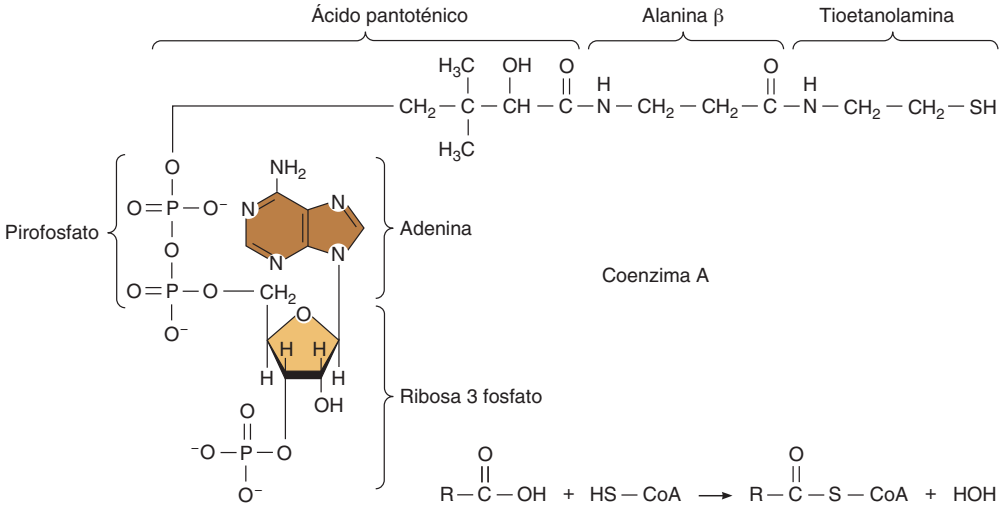


FIGURA 1-5 Coenzima A (CoA) y sus derivados. Lado izquierdo: fórmula de la coenzima A reducida (HS-CoA) con sus componentes resaltados. **Lado derecho:** fórmula para la reacción de CoA con compuestos de importancia biológica para formar tioésteres. R, resto de la molécula.

OXIDACIÓN BIOLÓGICA

La **oxidación** es la combinación de una sustancia con O_2, la pérdida de hidrógeno o de electrones. El proceso inverso se denomina **reducción**. Las reacciones de oxidación biológica son catalizadas por enzimas específicas. Los cofactores (iones simples) o las coenzimas (sustancias orgánicas no proteínicas) son sustancias accesorias que suelen actuar como transportadores para los productos de la reacción. A diferencia de las enzimas, las coenzimas pueden catalizar diversas reacciones.

Varias coenzimas actúan como aceptores de hidrógeno. Una forma común de oxidación biológica es la eliminación de hidrógeno de los grupos R–OH, dando origen a R=O. En dichas reacciones de deshidrogenación, el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+) y el fosfato de dinucleótido de dihidronicotinamida y adenina ($NADP^+$) capta hidrógeno, dando origen a dinucleótido de dihidronicotinamida y adenina (NADPH) (fig. 1-6). El hidrógeno se transfiere entonces al sistema de flavoproteína-citocromo, reoxidando al NAD^+ y al $NADP^+$. El dinucleótido de flavina y adenina (FAD) se forma cuando se fosforila la riboflavina formando mononucleótido de flavina (FMN) el cual más tarde se combina con AMP dando origen al dinucleótido. FAD puede aceptar hidrógenos en una forma similar dando origen a sus derivados hidrogenados (FADH) y dihidrogenados ($FADH_2$).

El sistema de flavoproteína-citocromo es una cadena de enzimas que transfiere moléculas de hidrógeno al oxígeno, con lo cual se produce agua. Este proceso ocurre en la mitocondria. Cada enzima en la cadena es sometida a reducción y más tarde se reoxidan conforme el hidrógeno es transferido a lo largo de la cadena. Cada una de las enzimas es una proteína con un grupo no proteínico unido. La enzima final en la cadena es la oxidasa de citocromo c, que transfiere hidrógenos al O_2 formando H_2O. Contiene dos átomos de Fe y tres de Cu y tiene 13 subunidades.

El proceso principal por el cual se forma ATP en el cuerpo es la **fosforilación oxidativa.** Este proceso utiliza la energía proveniente del gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial para producir enlaces de alta energía de ATP; lo anterior se resume en la figura 1-7 (véase también fig. 2-4 para obtener más detalles). Casi 95% del consumo de oxígeno en estado basal es mitocondrial, 80% del cual se acopla a la síntesis de ATP. El ATP lo utiliza integralmente la célula y lo aprovecha en su mayor parte en diversos fenómenos: en promedio 27% es utilizado para la síntesis proteínica; 24% para la ATPasa de Na, K con el fin de generar el potencial de membrana; 9% para la gluconeogénesis, 6% para la ATPasa de Ca^{2+}; 5% en la ATPasa de miosina y 3% para la síntesis de urea.

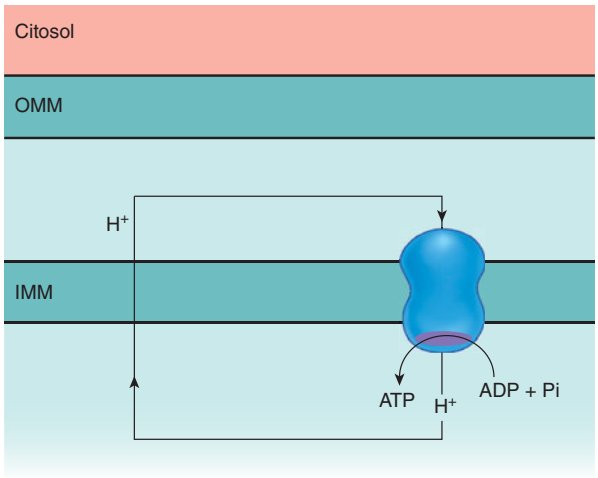


FIGURA 1-7 Diagrama simplificado del transporte de protones a través de la membrana mitocondrial interna y externa. El sistema de transporte de electrones (sistema flavoproteína-citocromo) ayuda a generar el desplazamiento de H^+ a través de la membrana mitocondrial interna (IMM). El movimiento de regreso de los protones en favor del gradiente protónico genera ATP. Se muestran la membrana mitocondrial externa (OMM) y el citosol celular para tener una perspectiva.

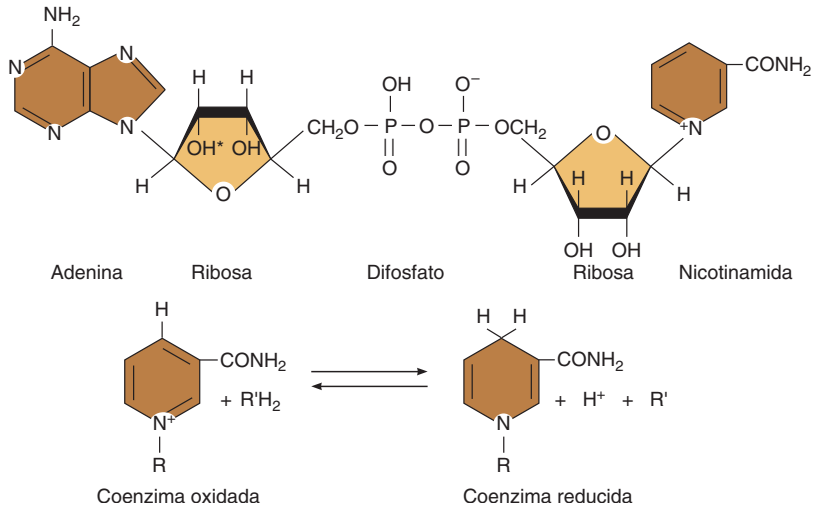


FIGURA 1-6 Estructura de las moléculas importantes en las reacciones de oxidación y reducción para producir energía. Arriba: fórmula del dinucleótido de nicotinamida y adenina oxidado (NAD^+). El fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina ($NADP^+$) tiene un grupo fosfato adicional que se ubica en el sitio marcado con el asterisco. **Abajo:** reacción por la cual NAD^+ y $NADP^+$ se reducen para formar NADH y NADPH. R, resto de la molécula; R′, donador de hidrógeno.

BLOQUES MOLECULARES FUNDAMENTALES

NUCLEÓSIDOS, NUCLEÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

Los **nucleósidos** contienen un carbohidrato unido a una base que contiene nitrógeno. Las bases de importancia fisiológica, **purinas** y **pirimidinas,** tienen estructuras anulares (fig. 1-8). Estas estructuras se unen a la ribosa o a la 2-desoxirribosa para completar el nucleósido. Cuando se añade un fosfato inorgánico al nucleósido se forma un **nucleótido**. Los nucleósidos y nucleótidos forman la estructura básica para el RNA y el DNA, así como para diversas coenzimas y moléculas reguladoras de importancia fisiológica (p. ej., NAD^+, $NADP^+$ y ATP; (cuadro 1-2). Los ácidos nucleicos de la dieta se digieren y las purinas y pirimidinas contenidas en los alimentos se absorben, pero la mayor parte de las purinas y pirimidinas se sintetiza a partir de aminoácidos, sobre todo en el hígado. Después se sintetizan los nucleótidos, RNA y DNA. El RNA se encuentra en equilibrio dinámico con el conjunto de aminoácidos, pero el DNA, una vez formado, es estable desde el punto de vista metabólico durante toda la vida. Las purinas y pirimidinas liberadas por la degradación de nucleótidos pueden reutilizarse o catabolizarse. Pequeñas cantidades se excretan sin cambios en la orina.

Las pirimidinas son catabolizadas a **aminoácidos** β, alanina β y aminoisobutirato β. Estos aminoácidos tienen su grupo amino en el carbón β, más que en los carbonos α, que son típicos de los aminoácidos con actividad fisiológica. El aminoisobutirato β es un producto de la degradación de la tiamina y puede emplearse como medida del recambio de DNA. Los aminoácidos β se degradan hasta CO_2 y NH_3.

El ácido úrico se forma por el catabolismo de las purinas y por síntesis directa a partir de pirofosfato de 5-fosforribosil (5-PRPP) y glutamina (fig. 1-9). En los seres humanos, el ácido úrico se excreta a través de la orina, pero en otros mamíferos sufre oxidación adicional a alantoína antes de su excreción. La concentración normal de ácido úrico en los seres humanos es de casi 4 mg/100 ml (0.24 mmol/L). En el riñón, el ácido úrico se filtra, reabsorbe y secreta. En condiciones normales, 98% del ácido úrico filtrado se reabsorbe y el restante 2% constituye casi 20% de la cantidad total excretada. El restante 80% proviene de secreción tubular. La excreción de ácido úrico con un régimen alimentario sin purinas es de casi 0.5 g/24 h y en el caso de un régimen alimentario regular es de 1 g/24 h. La gota se caracteriza por el exceso de ácido úrico en sangre u orina (recuadro clínico 1-4).

CUADRO 1-2 Compuestos que contienen purinas y pirimidinas

Tipo de compuesto	Componentes
Nucleósido	Purina o pirimidinas más ribosa o 2-desoxirribosa
Nucleótido (mononucleótido)	Nucleósido más residuos de ácido fosfórico
Ácido nucleico	Muchos nucleótidos que forman una estructura de doble hélice de dos cadenas de polinucleótidos
Nucleoproteínas	Ácido nucleico más una o más proteínas básicas simple
Contiene ribosa	Ácido ribonucleico (RNA)
Contiene 2-desoxirribosa	Ácido desoxirribonucleico (DNA)

DNA

El ácido desoxirribonucleico (DNA) se encuentra en bacterias, en el núcleo de células eucariotas y en las mitocondrias. Está formado por dos cadenas de nucleótidos extremadamente largas que contienen las bases adenina (A), guanina (G), timina (T) y citosina (C) (fig. 1-10). Las cadenas se mantienen unidas por puentes de hidrógeno entre las bases; la adenina se une con la timina y la guanina con la citosina. Esta asociación estable forma una estructura helicoidal

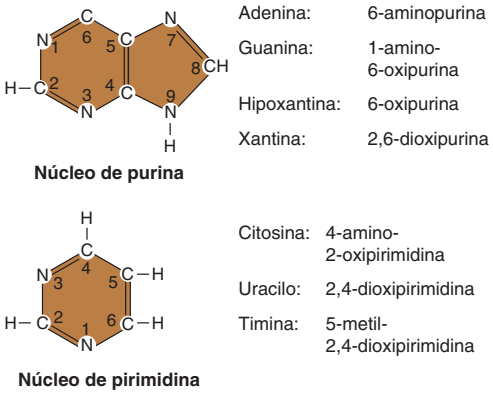


FIGURA 1-8 Principales purinas y pirimidinas de importancia fisiológica. Se muestra la estructura de las purinas y pirimidinas cerca de las moléculas representativas de cada grupo. Las oxipurinas y oxipirimidinas pueden formar derivados enólicos (hidroxipurinas e hidroxipirimidinas) por la migración de hidrógeno a los sustitutos de oxígeno.

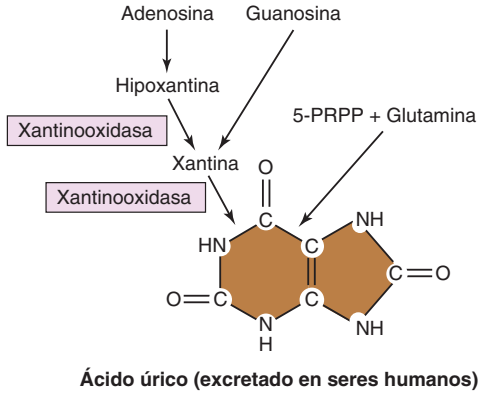


FIGURA 1-9 Síntesis y degradación de ácido úrico. La adenosina se convierte en hipoxantina, que a su vez es convertida a xantina y esta última es convertida a ácido úrico. Las últimas dos reacciones son catalizadas por la xantinooxidasa. La guanosina se convierte directamente en xantina, en tanto que 5-PRPP y glutamina se convierten en ácido úrico.

RECUADRO CLÍNICO 1-4

Gota

La gota es una enfermedad caracterizada por ataques recurrentes de artritis, depósitos de urato en articulaciones, riñones y otros tejidos y elevación de las concentraciones de ácido úrico en sangre y orina. La articulación afectada con mayor frecuencia al principio es la primera articulación metacarpofalángica. Hay dos formas de gota "primaria". En la primera, se incrementa la producción de ácido úrico por diversas anomalías enzimáticas. En la otra, hay un déficit selectivo en el transporte tubular renal de ácido úrico. En la gota "secundaria", las concentraciones de ácido úrico en los líquidos corporales se incrementan como consecuencia de disminución de la excreción o incremento en la producción por algún otro proceso patológico. Por ejemplo, hay disminución de la excreción en pacientes tratados con diuréticos tiazídicos y en aquellos con enfermedad renal. La producción se incrementa en casos de leucemia y neumonía por aumento de la destrucción de leucocitos ricos en ácido úrico.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la gota se dirige al alivio de la artritis aguda con fármacos como la colchicina o antiinflamatorios no esteroideos y a la reducción de las concentraciones de ácido úrico en sangre. La colchicina no afecta el metabolismo de ácido úrico y al parecer alivia los ataques de gota al inhibir la fagocitosis de cristales de ácido úrico por los leucocitos, un proceso que en cierta forma produce los síntomas articulares. La fenilbutazona y el probenecid inhiben la reabsorción de ácido úrico en los túbulos renales. El alopurinol inhibe directamente a la oxidasa de xantina en la vía de degradación de las purinas y es uno de los fármacos utilizados para disminuir la producción de ácido úrico.

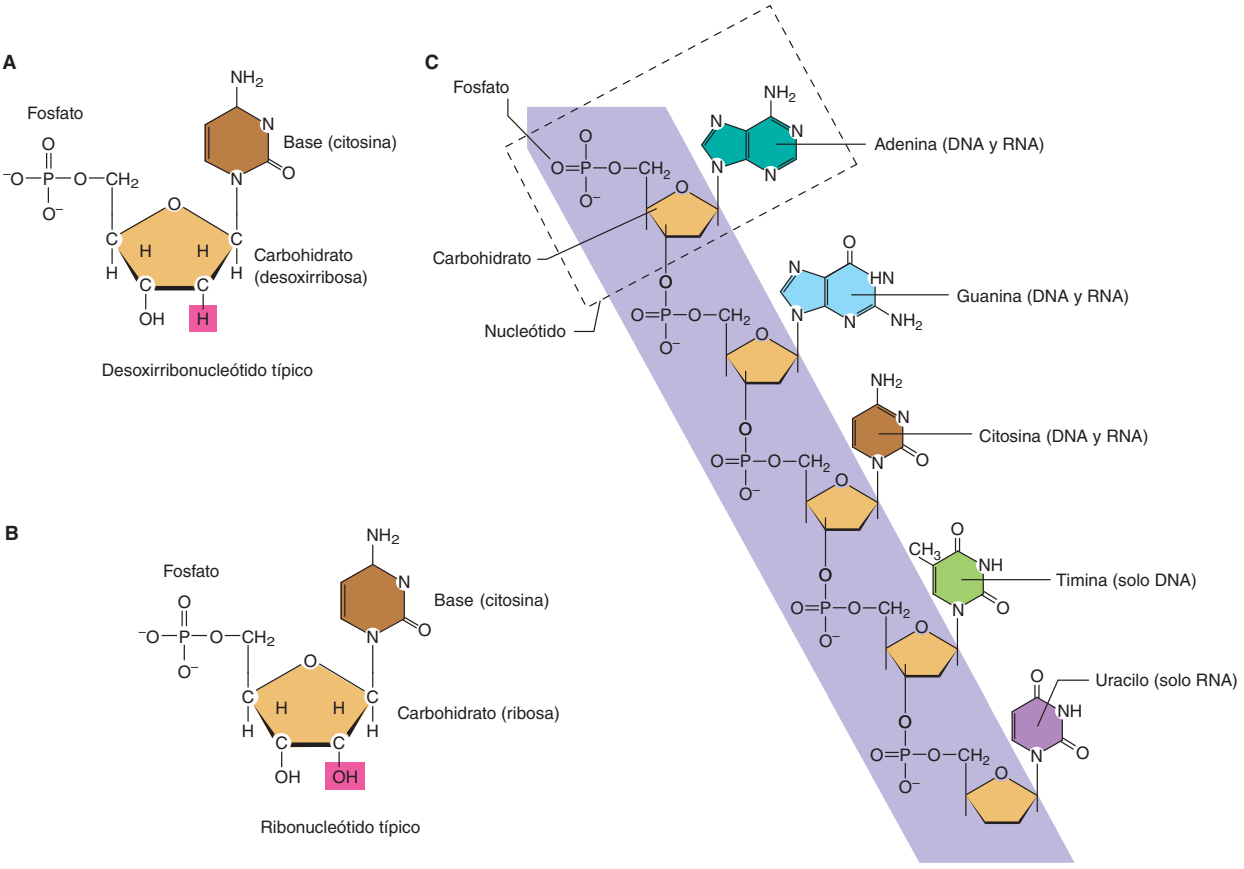


FIGURA 1-10 **Estructura básica de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos. A y B)** En A, se muestra el nucleótido citosina con desoxirribosa y en B, con ribosa como su carbohidrato principal. **C)** Las bases púricas, adenina y guanina, se unen una con otra o con pirimidinas como citosina, timina o uracilo a través de un esqueleto de fosfodiéster entre los radicales 2′-desoxirribosilo unidos a bases nucleicas por enlaces N-glucosídicos. Nótese que los esqueletos tienen polaridad (es decir, dirección 5′ y 3′). La timina se encuentra sólo en el DNA, en tanto que en el RNA se encuentra el uracilo.

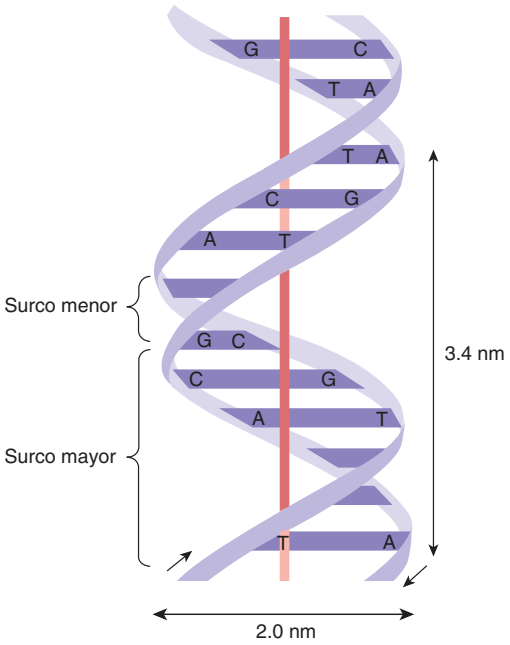


FIGURA 1-11 Estructura bicatenaria del DNA. La estructura compacta tiene casi 2.0 nm de grosor y 3.4 nm entre cada vuelta completa de la hélice que contiene los surcos mayor y menor. Se mantiene la estructura de doble hélice por la formación de puentes de hidrógeno entre las purinas y pirimidinas a través de las tiras individuales de DNA. La adenina (A) se une a la timina (T) y la citosina (C) se une a la guanina (G). (Reproducido con autorización de Murray RK *et al.*: *Harper's Biochemistry*, 28th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.)

doble (fig. 1-11). La estructura helicoidal doble del DNA se compacta en la célula por la asociación con **histonas** y se compacta aún más en los **cromosomas**.

Una célula diploide humana contiene 46 cromosomas. La unidad fundamental del DNA es un **gen**, que puede definirse como la secuencia de nucleótidos de DNA que contiene la información para la producción de una secuencia ordenada de aminoácidos para dar origen a una cadena polipeptídica. Las proteínas codificadas por un gen único pueden dividirse más tarde en varias proteínas con actividad fisiológica diferente. Se está acumulando información a tasas aceleradas con respecto a la estructura de los genes y de su regulación. En la figura 1-12 se muestra un esquema de la estructura básica de un gen eucariota típico. Está constituido por una tira de DNA que incluye regiones codificadoras y no codificadoras. En las células eucariotas, a diferencia de las procariotas, las porciones de genes que dictan la formación de proteínas por lo general se fraccionan en varios segmentos (**exones**) separados por los segmentos que no se traducen (**intrones**). Cerca del sitio de inicio de la transcripción del gen existe un **promotor**, que es el sitio en el cual se unen la RNA polimerasa y sus cofactores. A menudo incluyen la secuencia de timidina–adenina–timidina–adenina (TATA) lo que da origen a la **secuencia TATA**, la cual asegura que la transcripción inicia en el punto apropiado. Más lejos, en la región 5′ se encuentran los **elementos reguladores** que incluyen secuencias promotoras e inhibidoras. Se estima que cada gen tiene en promedio cinco sitios reguladores. Las secuencias reguladoras en ocasiones se encuentran también en la región del extremo 3′. En una célula diploide, cada gen tiene dos **alelos** o versiones del mismo. Cada alelo ocupa la misma posición en el cromosoma homólogo. Los alelos individuales son los que confieren propiedades levemente diferentes al gen cuando son transcritos totalmente. Es interesante destacar que los cambios en nucleótidos aislados dentro o fuera de regiones codificadoras de un gen (**polimorfismos de nucleótido único**; **SNP**; ***single nucleotide polymorphisms***) por lo común tienen enormes consecuencias en la función génica. El estudio de los polimorfismos en enfermedades de seres humanos es un terreno de la investigación genética estimulante y en expansión. Las **mutaciones génicas** se producen cuando la secuencia de bases en el DNA sufre alteraciones en su orden original. Dichas modificaciones se producen por medio de inserciones, deleciones o duplicaciones.

Dicha alteración puede afectar la estructura proteínica y transmitirse a las células hijas después de la división celular. Las **mutaciones puntuales** son sustituciones de una sola base. Diversas modificaciones químicas (p. ej., alquilación, intercalación de compuestos, o radiación ionizante) pueden conducir a cambios en las secuencias de DNA y a mutaciones. Se denomina **genoma** al grupo de genes dentro de la expresión completa del DNA en un organismo. Una indicación de la complejidad del DNA es el tamaño del genoma haploide humano (la información genética total); está constituido por 3×10^9 pares de bases que pueden codificar casi 30 000 genes. La información genética es el plano con las características heredables es de una célula a su descendencia. Las proteínas formadas a partir del plano del DNA incluyen todas las enzimas, que a su vez controlan el metabolismo celular.

Cada célula somática con núcleo contiene el mensaje genético completo, pese a que existe una gran diferenciación y especialización en las funciones de los diversos tipos de células adultas. En

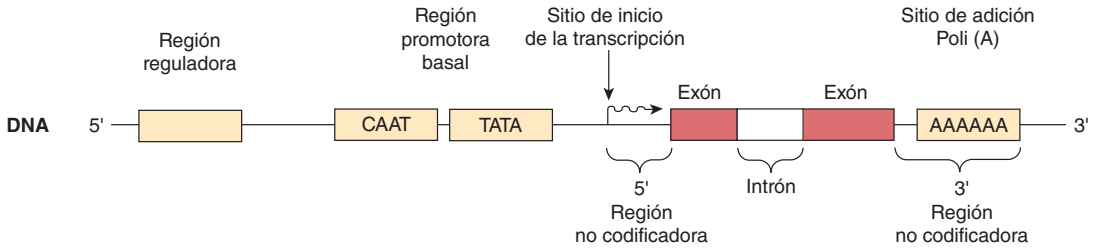


FIGURA 1-12 Diagrama de los componentes de un gen eucariota típico. La región que produce los intrones y exones está delimitada por regiones no codificadoras. La región 5′ posee tramos de DNA que interactúan con las proteínas para facilitar o inhibir la transcripción. La región 3′ contiene un sitio de adición poli(A). (Reproducido con autorización de Murray RK *et al.*: *Harper's Biochemistry*, 28th ed. New York, McGraw-Hill, 2009.)

condiciones normales solo se transcriben pequeñas partes del mensaje genético. Así, la información genética por lo general se mantiene reprimida. No obstante, los genes se ven sujetos a control espacial y temporal. La doble hélice requiere una interacción muy regulada de las proteínas para desenrollarse para realizar los procesos de **replicación**, **transcripción** o ambos.

REPLICACIÓN: MITOSIS Y MEIOSIS

Al momento de cada división de las células somáticas (**mitosis**), se separan las dos cadenas de DNA, cada una actúa como plantilla para la síntesis de una nueva cadena complementaria. La DNA polimerasa cataliza esta reacción. Cada una de estas dobles hélices formadas de esta manera van a cada una de las células hijas, de forma que la cantidad de DNA en cada célula hija es la misma que se encontraba en la célula original. El ciclo vital de las células que inicia después de la mitosis está muy regulado y se conoce como **ciclo celular** (fig. 1-13). La fase G_1 (o Gap 1) representa un periodo de crecimiento celular y divide el final de la mitosis de la fase de síntesis de DNA (fase S). Después de la síntesis de DNA, la célula entra en otro periodo de crecimiento, la fase G_2 (o Gap 2). La finalización de esta etapa se caracteriza por condensación cromosómica y el inicio de la mitosis (etapa M).

En las células germinativas ocurre división con reducción (**meiosis**) durante la maduración. El resultado neto es que un cromosoma de cada par de cromosomas termina en cada una de las células germinativas maduras; en consecuencia, cada una de estas células contiene la mitad del material cromosómico que se encuentra en la célula somática. Por tanto, cuando un espermatozoide se une con un óvulo, el cigoto resultante tiene el complemento de DNA completo, la mitad del cual proviene del padre y la otra mitad de la madre. El término "ploidía" en ocasiones se emplea para referirse al número de cromosomas en las células. Las células diploides normales en reposo son **euploides** y se transforman en **tetraploides** justo antes de la división. La **aneuploidía** es una situación en la cual una célula contiene otra cifra diferente al número de cromosomas haploide o un múltiplo exacto del mismo y este trastorno es común en las células cancerosas.

RNA

Las tiras de DNA de doble hélice no se replican a sí mismas, sino que actúan como plantillas para ser ocupadas por bases complementarias para la formación de **ácido ribonucleico (RNA)** en el núcleo. El RNA difiere del DNA porque es una molécula monocatenaria, tiene uracilo en lugar de timina y su fracción de carbohidrato es ribosa en lugar de 2′-desoxirribosa (fig. 1-10). La producción de RNA a partir de DNA se denomina **transcripción**. La transcripción puede conducir a la formación de varios tipos de RNA lo que incluye: **RNA mensajero (mRNA)**, **RNA de transferencia (tRNA)**, **RNA ribosómico (rRNA)** y otros tipos de RNA. La transcripción es catalizada por varias formas de **RNA polimerasa**.

En la figura 1-14 se muestra la transcripción típica de un mRNA. Cuando está activado en forma apropiada, la transcripción del gen en el pre-mRNA inicia en el **sitio caperuza** (**sitio cap**) y termina casi 20 bases después de la secuencia AATAAA. La transcripción de RNA está cubierta en el núcleo por la adición de trifosfato de 7-metilguanosina al extremo 5′; esta cubierta es necesaria para la unión apropiada al ribosoma. Se añaden casi 100 bases de **cola de poli(A)** al segmento no traducido en el extremo 3′ para ayudar a mantener la estabilidad del mRNA. El pre-mRNA formado por la cubierta y la adición de la cola de poli(A) es procesado por eliminación de los intrones y una vez que se ha completado la modificación postranscripcional, el mRNA maduro se desplaza al citoplasma.

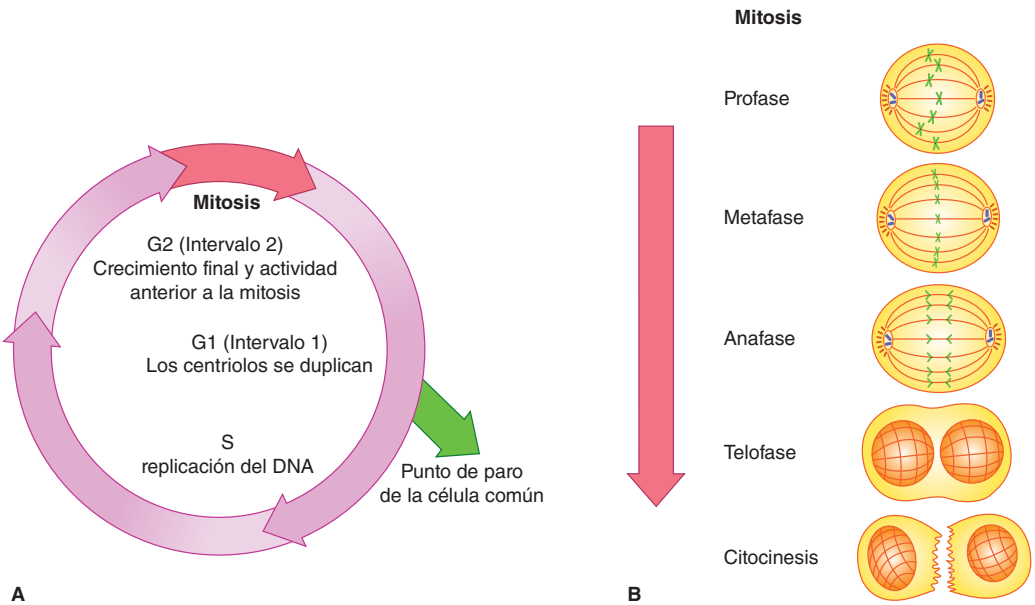


FIGURA 1-13 Secuencia de eventos durante el ciclo celular. A) Justo después de la mitosis (M), la célula entra a una fase de interrupción (*gap*, G1). En este punto, muchas células entran en paro celular. A G1 le sigue la fase de síntesis de DNA (S), una segunda fase de intervalo (G2) y de nuevo la mitosis. **B)** Se resaltan las etapas de la mitosis.

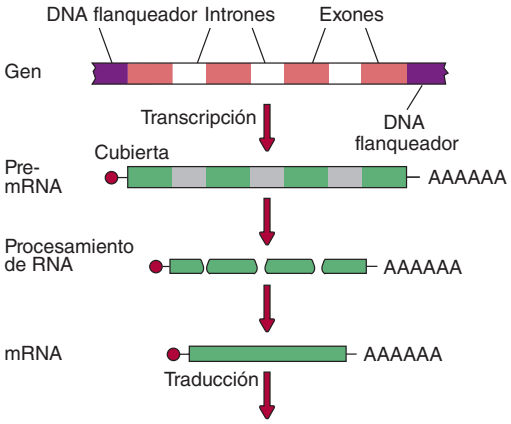


FIGURA 1-14 **Transcripción del mRNA típico.** Se muestran los pasos en la transcripción de un gen típico a un mRNA procesado. Cap, sitio de tapa; AAAAAA, sitio poli(A).

La modificación postranscripcional del pre-mRNA es un proceso regulado en el cual puede ocurrir corte y empalme diferencial para formar más de un mRNA a partir de un pre-mRNA. Los intrones de algunos genes son eliminados por los **empalmosomas**, unidades complejas constituidas por proteínas y fragmentos pequeños de RNA. Otros intrones son eliminados por **auto corte-empalme** por el RNA que contienen. A causa de los intrones y del corte y empalme, puede formarse más de un mRNA a partir del mismo gen.

La mayor parte de las formas de RNA en la célula participa en la **traducción** o síntesis de proteínas. En la figura 1-15 se muestra un esquema sencillo de la transición de la transcripción a la traducción. En el citoplasma, los ribosomas proporcionan una plantilla para el tRNA para suministrar aminoácidos específicos a una cadena polipeptídica creciente basada en secuencias específicas en el mRNA. Las moléculas de mRNA son más pequeñas que las moléculas de DNA y cada una representa la transcripción de un segmento pequeño de la cadena de DNA. Con fines de comparación, las moléculas de RNA contienen 70 a 80 bases nitrogenadas, en comparación con cientos

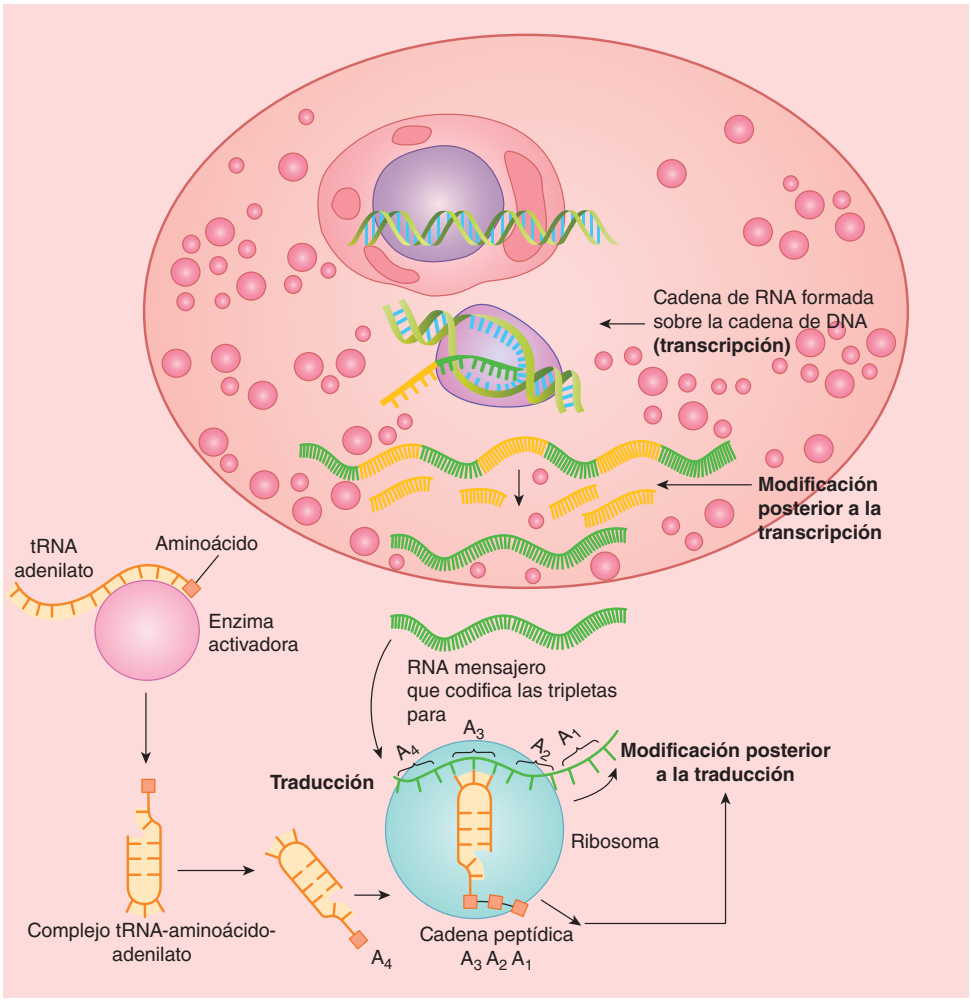


FIGURA 1-15 **Diagrama de la transcripción a la traducción.** En el núcleo se genera un RNA mensajero a partir de la molécula de DNA. Este RNA mensajero se procesa y traslada al citosol, donde se presenta al ribosoma. En el ribosoma es donde se une con el tRNA correspondiente que tiene los codones complementarios al mRNA para colocar el aminoácido y hacer crecer la cadena polipeptídica. Las líneas con múltiples proyecciones cortas en el DNA y RNA representan bases individuales. Los pequeños recuadros marcados con A representan aminoácidos individuales.

que hay en el mRNA y más de 3 mil millones en el DNA. En fecha reciente se ha señalado la identificación de una clase nueva de RNA, los llamados **microRNA**; dichos ácidos nucleicos son estructuras pequeñas con una longitud aproximada de 21 a 25 nucleótidos, que según investigaciones, regulan de manera negativa la expresión génica a nivel postranscripcional. Se espera que se sigan acumulando datos de las funciones de estos RNA pequeños conforme persista la investigación de sus funciones.

AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS

AMINOÁCIDOS

En el **cuadro 1-3** se presentan los aminoácidos que constituyen las estructuras básicas de las proteínas. Estos aminoácidos a menudo se refieren por sus abreviaturas de tres letras o de una sola letra. Varios aminoácidos de importancia, como la ornitina, 5-hidroxitriptófano, L-dopa, taurina y tiroxina (T_4) se encuentran en el cuerpo pero están en las proteínas. En animales superiores, los isómeros levógiros (L) de los aminoácidos son la única forma natural que se encuentra en las proteínas. Los isómeros L de hormonas como la tiroxina son mucho más activos que los isómeros dextrógiros (D). Los aminoácidos pueden presentar reacciones ácidas, neutras o alcalinas, esto depende de las proporciones relativas de grupos ácidos (–COOH) o básicos ($–NH_2$) libres en la molécula. Algunos son **aminoácidos esenciales desde el punto de vista nutricional**, es decir, deben obtenerse de la dieta, porque no se pueden sintetizar en el organismo. La arginina y la histidina deben proporcionarse a través del régimen alimentario durante periodos de crecimiento rápido o recuperación de enfermedades, por lo que se les conoce como **aminoácidos esenciales condicionales.** Los restantes son **aminoácidos no esenciales** pues se pueden sintetizar *in vivo* en cantidades suficientes para satisfacer las necesidades metabólicas.

CUADRO 1-3 Aminoácidos que se encuentran en las proteínas

Aminoácidos con cadenas laterales alifáticas	Aminoácidos con cadenas laterales ácidas o sus amidas
Alanina (Ala, A)	Ácido aspártico (Asp, D)
Valina (Val, V)	Asparagina (Asn, N)
Leucina (Leu, L)	Glutamina (Gln, Q)
Isoleucina (Ile, I)	Ácido glutámico (Glu, E)
Aminoácidos sustituidos con hidroxilos	Ácido carboxiglutámico γ[b] (Gla)
Serina (Ser, S)	Aminoácidos con cadenas laterales que contienen grupos básicos
Treonina (Thr, T)	**Arginina**[c] (Arg, R)
Aminoácidos que contienen azufre	**Lisina** (Lys, K)
Cisteína (Cys, C)	Hidroxilisina[b] (Hyl)
Metionina (Met, M)	**Histidina**[c] (His, H)
Selenocisteína[a]	Iminoácidos (contienen grupos imino, pero no grupos amino)
Aminoácidos con cadenas laterales con anillos aromáticos	Prolina (Pro, P)
Fenilalanina (Phe, F)	4-hidroxiprolina[b] (Hyp)
Tirosina (Tyr, Y)	3-hidroxiprolina[b]
Triptófano (Trp, W)	

Los marcados en negritas son aminoácidos esenciales. Las abreviaturas generalmente aceptadas, de tres letras y de una letra para los aminoácidos se muestran en paréntesis.

[a] La selenocisteína es un aminoácido poco común en el cual el azufre de la cisteína se sustituye por selenio. El codón UGA suele ser el codón de interrupción, pero en ciertas situaciones codifica selenocisteína.

[b] No hay tRNA para estos cuatro aminoácidos; se forman por modificación después de la traducción del aminoácido correspondiente no modificado en el enlace peptídico. Hay tRNA para la selenocisteína y los 20 aminoácidos restantes y se incorporan en péptidos y proteínas bajo control genético directo.

[c] La arginina e histidina en ocasiones se denominan "aminoácidos condicionalmente esenciales"; no son necesarios para la conservación del equilibrio de nitrógeno, pero son necesarios para el crecimiento normal.

RESERVA DE AMINOÁCIDOS

En el tubo digestivo se absorben pequeñas cantidades de proteínas y también se absorben algunos péptidos, la mayor parte de las proteínas se digiere y sus aminoácidos constituyentes se absorben. Las propias proteínas corporales sufren hidrólisis continua a aminoácidos y se resintetizan. La tasa de recambio de proteínas endógenas promedia 80 a 100 g/día y es más intensa en la mucosa intestinal y prácticamente nula en la colágena, una proteína estructural extracelular. Los aminoácidos formados por desdoblamiento proteínico endógeno son idénticos a los derivados de las proteínas ingeridas. En conjunto forman la **reserva de aminoácidos** que satisface las necesidades corporales **(fig. 1-16)**.

PROTEÍNAS

Las proteínas están constituidas por grandes cantidades de aminoácidos unidos en cadenas por **enlaces peptídicos** que unen un grupo amino con el grupo carboxílico de otro aminoácido **(figura 1-17)**. Además, algunas proteínas contienen carbohidratos (glucoproteínas) y lípidos (lipoproteínas). Las cadenas más cortas de

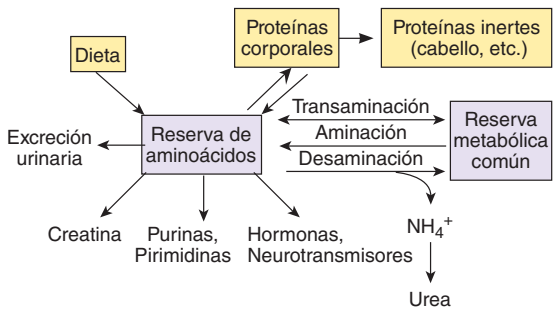


FIGURA 1-16 Aminoácidos en el cuerpo. Hay una amplia red de recambio de aminoácidos en el cuerpo. Los cuadros representan grandes acumulaciones de aminoácidos y algunos de los intercambios comunes se representan con flechas. Obsérvese que la mayor parte de los aminoácidos proviene de la dieta y terminan en proteínas, sin embargo, una gran proporción de aminoácidos se interconvierte y pueden entrar y salir de la reserva metabólica común a través de reacciones de aminación.

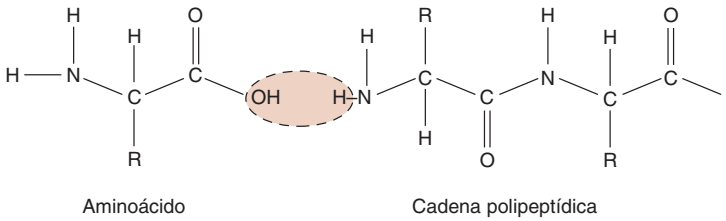


FIGURA 1-17 Estructura de aminoácidos y formación de enlaces peptídicos. Las líneas punteadas muestran los sitios donde se forman los enlaces peptídicos entre los aminoácidos. El área resaltada indica la liberación de H_2O. R, resto del aminoácido. Por ejemplo, en la glicina, R = H; en el glutamato, R = —$(CH_2)_2$—COO^-.

aminoácidos se denominan **péptidos** o **polipéptidos**. No se han definido bien los límites para denominar a estas estructuras como péptidos, polipéptidos o proteínas. En esta obra las cadenas de aminoácidos que contienen dos a 10 residuos de aminoácidos se denominan péptidos, aquellas con más de 10 pero menos de 100 residuos de aminoácidos se denominan polipéptidos y las cadenas con 100 o más se denominan proteínas.

El orden de los aminoácidos en la cadena péptica se denomina **estructura primaria** de una proteína. Las cadenas se tuercen y pliegan en formas complejas; el término **estructura secundaria** de una proteínas se refiere a la disposición espacial producida por el torcimiento y plegamiento. Una estructura secundaria común es la formación de espirales regulares con 3.7 residuos de aminoácidos por vuelta (hélice α). Otra estructura secundaria común es la lámina β. Una lámina β antiparalela se forma cuando las cadenas polipeptídicas extendidas se pliegan hacia atrás y hacia adelante una con otra y se forman puentes de hidrógeno entre los enlaces peptídicos de las cadenas cercanas. También se pueden formar de láminas β paralelas entre las cadenas polipeptídicas. La **estructura terciaria** de una proteína es la disposición de las cadenas plegadas en capas, cristales o fibras. Muchas moléculas proteínicas están constituidas por varias proteínas o subunidades (p. ej., la hemoglobina); el término **estructura cuaternaria** se emplea para referirse a la disposición de las subunidades en una estructura funcional.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

La síntesis de proteínas (**traducción**) es la conversión de la información codificada en el mRNA a proteínas (fig. 1-15). Como se describió antes, cuando el mRNA definitivo alcanza un ribosoma en el citoplasma, dicta la formación de una cadena polipeptídica. Los aminoácidos en el citoplasma se activan por la combinación con una enzima y monofosfato de adenosina (adenilato) y cada **aminoácido activado** se combina con una molécula específica de RNA. Hay al menos un tRNA por cada 20 aminoácidos no modificados que se encuentran en grandes cantidades en las proteínas corporales de animales, pero algunos aminoácidos tienen más de un tRNA. El complejo de tRNA-aminoácido-adenilato se une a una plantilla de mRNA, un proceso que ocurre en los ribosomas. El tRNA "reconoce" el punto apropiado para unirse a la plantilla de mRNA porque en su extremo activo tiene un grupo de tres bases que son complementarias con tres bases en un punto particular de la cadena de mRNA. El código genético está constituido por tripletes (**codones**), que son secuencias de tres purinas, pirimidinas o combinaciones de purinas y pirimidinas; cada codón se relaciona con un aminoácido en particular. La traducción por lo común inicia en el ribosoma con una secuencia AUG (transcrita desde una secuencia ATG en el gen), la cual codifica a la metionina. Se añade el extremo amino terminal del aminoácido y se aumenta la longitud de la cadena con un aminoácido a la vez. El mRNA se une a la subunidad 40S del ribosoma durante la síntesis, la cadena polipeptídica formada se une a la subunidad 60S y el tRNA se une a ambas. Conforme se añaden aminoácidos en el orden dictado por el codón, el ribosoma se desplaza a lo largo de la molécula de mRNA en forma de collar. La traducción se interrumpe en uno de tres codones de interrupción, o codones no codificantes (UGA, UAA o UAG) y la cadena polipeptídica se libera. Las moléculas de tRNA se utilizan de nuevo. Las moléculas de mRNA por lo común se vuelven a usar casi 10 veces antes de su sustitución. Es común que tengan más de un ribosoma en una cadena de mRNA a la vez. La cadena de mRNA más su grupo de ribosomas es visible en la microscopia electrónica como un agregado de ribosomas denominado **polirribosoma**.

MODIFICACIÓN DESPUÉS DE LA TRADUCCIÓN

Después de la formación de la cadena polipeptídica, se "dobla" en su forma biológica y puede modificarse aún más por una o más combinaciones de reacciones que incluyen hidroxilación, carboxilación, glucosilación o fosforilación de los residuos de aminoácidos; el desdoblamiento de los enlaces peptídicos que convierte a un polipéptido grande a una forma menor y por el plegamiento, empaquetamiento o plegamiento con empaquetamiento de la proteína a su configuración final, a menudo compleja. El plegamiento de proteínas es un proceso complejo que depende sobre todo de la secuencia de aminoácidos en la cadena polipeptídica. Sin embargo, en algunas situaciones, las proteínas recién sintetizadas se asocian con otras proteínas denominadas **chaperones**, que evitan el contacto inapropiado con otras proteínas y que aseguran la conformación final "apropiada" de la proteína recién sintetizada.

Las proteínas también contienen información que ayuda a dirigirlas a los compartimientos celulares individuales. Muchas proteínas que serán secretadas o almacenadas en organelos y la mayor parte de las proteínas transmembrana poseen en su extremo amino terminal una **señal peptídica (secuencia principal)** que las guía al retículo endoplásmico. La secuencia está constituida por 15 a 30 residuos de aminoácidos predominantemente hidrófobos. La señal peptídica, una vez sintetizada, se une a una **partícula de reconocimiento de señal (SRP)**, una molécula compleja constituida por

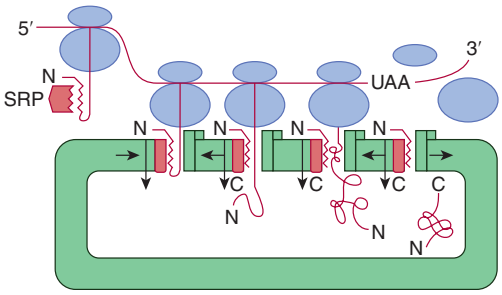


FIGURA 1-18 Traducción de proteínas en el retículo endoplásmico con base en la hipótesis de la señal. Los ribosomas sintetizan una proteína que se desplaza a lo largo del mRNA desde el extremo 5′ al extremo 3′. Cuando el péptido señal de una proteína destinada para secreción, la membrana celular, o los lisosomas surgen de una unidad grande del ribosoma, se unen a la partícula de reconocimiento de señal (SRP) y esto detiene más la traducción hasta que se une a un translocón en el retículo endoplásmico. N, extremo amino terminal de la proteína; C, extremo carboxilo terminal de la proteína. (Reproducido con autorización de Perara E, Lingappa VR: Transport of proteins into and across the endoplasmic reticulum membrane. In: *Protein Transfer and Organelle Biogenesis*. Das RC, Robbins PW (editors). Academic Press, 1988.)

seis polipéptidos y RNA 7S, uno de los RNA más pequeños. La SRP interrumpe la traducción hasta que se une con un **translocón**, un poro en el retículo endoplásmico de estructura heterotrimérica constituido por proteínas Sec 61. El ribosoma también se une y la señal peptídica conduce al crecimiento de la cadena peptídica en la cavidad del retículo endoplásmico (**fig. 1-18**). La señal peptídica es desdoblada a continuación del resto del péptido por una peptidasa de señal, en tanto que el resto de la cadena peptídica todavía se está sintetizando. Las SRP no son las únicas señales que ayudan a dirigir las proteínas al sitio apropiado en el interior o en el exterior de las células; para esta función pueden servir otras secuencias de señales, modificaciones después de la traducción o ambas (p. ej., glucosilación).

UBICUITINACIÓN Y DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS

Al igual que la síntesis de proteínas, la degradación proteínica es un proceso complejo cuidadosamente regulado. Se calcula que en términos generales, más de 30% de las proteínas de síntesis reciente es anormal, esto puede suceder por plegamiento inapropiado de la proteína. Las proteínas viejas normales también deben eliminarse y sustituirse. La conjugación de proteínas con la **ubicuitina**, un polipéptido de 74 aminoácidos, las marca para su degradación. El péptido está muy protegido y se presenta en especies que van desde bacterias hasta seres humanos. El proceso de unión con la ubicuitina se denomina **ubicuitinación** y en algunos casos, existe la unión con múltiples moléculas de ubicuitina (**poliubicuitinación**). La ubicuitinación de proteínas citoplásmicas, que incluye a las proteínas integrales del retículo endoplásmico, las marca para su degradación en multisubunidades de partículas proteolíticas o **proteasomas**. La ubicuitinación de proteínas de membrana, como los receptores de hormona de crecimiento, también las marca para degradación; sin embargo pueden ser degradadas en los lisosomas o a través de los proteasomas. La alteración de las proteínas por parte de la ubicuitina o del modificador pequeño vinculado con ubicuitina (**SUMO; *small ubiquitin-related modifier***) no causa necesariamente su degradación. En fecha reciente se demostró que las modificaciones postraduccionales mencionadas intervienen de manera importante en las interacciones de una proteína con otra y diversas vías celulares de señalización.

Existe un equilibrio obvio entre la tasa de producción de una proteína y su destrucción, de forma que la conjugación con ubicuitina es de gran importancia en la fisiología celular. Las tasas a las cuales se metabolizan las proteínas individuales varían y el cuerpo tiene mecanismos por los cuales las proteínas anormales son identificadas y degradadas con mayor rapidez que los constituyentes corporales normales. Por ejemplo, las hemoglobinas anormales se metabolizan con rapidez en individuos con hemoglobinopatías congénitas (véase cap. 31).

CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

Los fragmentos de cadena corta producidos por el catabolismo de aminoácidos, carbohidratos y lípidos son muy similares (véase adelante). A partir de esta **reserva metabólica común** de intermediarios, pueden sintetizarse carbohidratos, proteínas y lípidos. Estos fragmentos pueden entrar en el ciclo del ácido cítrico, una vía final común de catabolismo en la cual son desdoblados hasta átomos de hidrógeno y CO_2. La interconversión de aminoácidos implica la transferencia, eliminación o formación de grupos amino. En muchos tejidos ocurren reacciones de **transaminación**, la conversión de un aminoácido al cetoácido correspondiente con la conversión simultánea de otro cetoácido a aminoácido:

$$\text{Alanina} + \alpha\text{–Cetoglutarato} \rightleftarrows \text{Piruvato} + \text{Glutamato}$$

La **desaminación oxidativa** de aminoácidos ocurre en el hígado. Se forma un iminoácido por deshidrogenación y este compuesto sufre hidrólisis al cetoácido correspondiente, con la producción de NH_4^+:

$$\text{Aminoácido} + NAD^+ \rightarrow \text{Iminoácido} + NADH + H^+$$

$$\text{Iminoácido} + H_2O \rightarrow \text{Cetoácido} + NH_4^+$$

En la **figura 1-19** se resumen las interconversiones entre la reserva de aminoácidos y la reserva metabólica común. Se dice que aminoácidos como leucina, isoleucina, fenilalanina y tirosina son **cetógenos** porque se convierten a acetoacetato, un cuerpo cetónico (véase adelante). La alanina y muchos otros aminoácidos son **glucogénicos** o **gluconeogénicos** es decir, dan origen a compuestos que pueden convertirse con facilidad a glucosa.

FORMACIÓN DE UREA

La mayor parte del NH_4^+ formado por desaminación de aminoácidos en el hígado se convierte a urea, la cual se excreta a través de la orina. A partir de NH_4^+ se forma fosfato de carbamoilo y en la mitocondria se transfiere a la ornitina y se forma citrulina. La enzima involucrada es la carbamoiltransferasa de ornitina. La citrulina se convierte a arginina, después de lo cual se separa la urea y

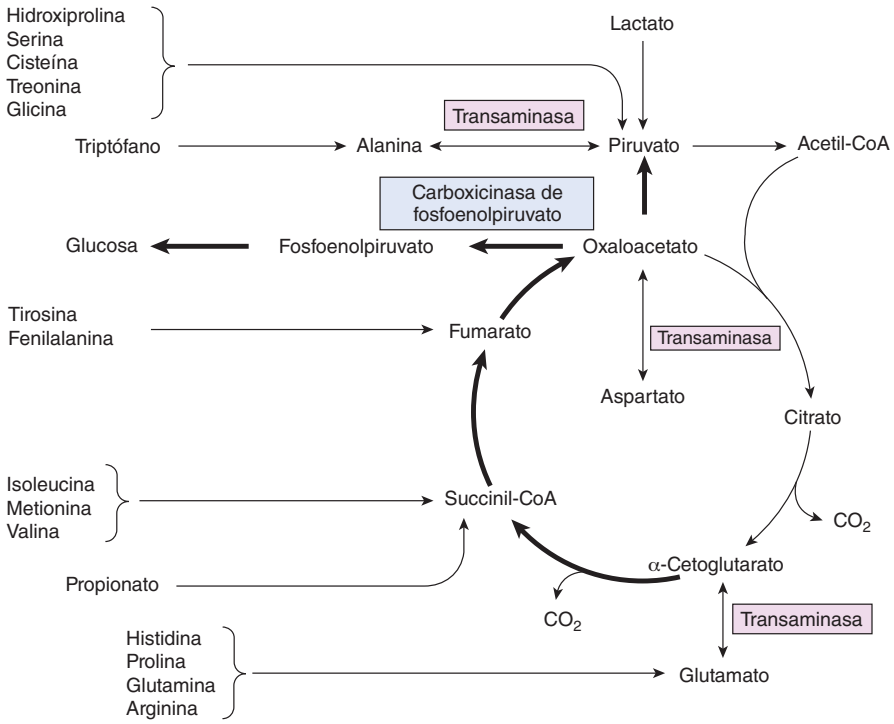


FIGURA 1-19 Participación del ciclo del ácido cítrico en la transaminación y gluconeogénesis. Las flechas gruesas indican la vía principal de gluconeogénesis. Obsérvense las múltiples posiciones de entrada para grupos de aminoácidos en el ciclo del ácido cítrico. (Reproducido con autorización de Murray RK *et al.*: *Harper's Biochemistry*, 28th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2009.)

se regenera la ornitina (ciclo de la urea; **fig. 1-20**). La reacción total en el ciclo de la urea consume 3 ATP (no mostrados) y por tanto necesita cantidades significativas de energía. La mayor parte de la urea se forma en el hígado y en casos de hepatopatía grave el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) disminuye en tanto que las cifras de NH_3 en sangre se elevan (véase cap. 28). La deficiencia congénita de carbamoiltransferasa de ornitina también puede producir intoxicación por NH_3.

FUNCIONES METABÓLICAS DE LOS AMINOÁCIDOS

Además de proporcionar la estructura básica para la formación de proteínas, los aminoácidos tienen funciones metabólicas. Las hormonas tiroideas, catecolaminas, histamina, serotonina, melatonina e intermediarios en el ciclo de la urea se forman a partir de aminoácidos específicos. La metionina y la cisteína proporcionan el azufre contenido en las proteínas, CoA, taurina y otros compuestos de importancia biológica. La metionina se convierte a S-adenosilmetionina, que es un agente metilante activo en la síntesis de compuestos como la adrenalina.

CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos son moléculas orgánicas constituidas por cantidades iguales de carbono y H_2O. Los carbohidratos simples o **monosacáridos**, incluyen **pentosas** (carbohidratos de cinco carbonos; p. ej., ribosa) y **hexosas** (seis carbonos; p. ej., glucosa) que tienen participaciones estructurales (p. ej., como parte de los nucleótidos revisados antes) y funcionales (p. ej., inositol 1, 4, 5 trifosfato, que actúa como molécula de señalización celular) en el organismo. Los monosacáridos pueden unirse para formar disacáridos (p. ej., sacarosa) o polisacáridos (p. ej., glucógeno). La colocación de radicales carbohidrato en las proteínas (glucoproteínas) colabora en la señalización celular y, en el caso de algunos receptores, al reconocimiento de las moléculas de señalización. En esta sección se revisa la función principal de los carbohidratos en la producción y almacenamiento de energía.

Los carbohidratos provenientes de la dieta están constituidos en su mayor parte por polímeros de hexosas, de los cuales los más importantes incluyen glucosa, galactosa y fructosa. La mayor parte de los monosacáridos se encuentra en el organismo en forma de isómeros dextrógiros (isómeros D). El principal producto de la digestión de carbohidratos y el principal carbohidrato circulante es la glucosa. La concentración normal de glucosa plasmática en ayuno de sangre venosa periférica es de 70 a 110 mg/100 ml (3.9 a 6.1 mmol/L). En sangre arterial, la concentración plasmática de glucosa es 15 a 30 mg/100 ml mayor que en la sangre venosa.

Una vez que entra a las células, la glucosa sufre fosforilación para formar glucosa-6-fosfato. La enzima que cataliza la reacción es la **hexocinasa**. En el hígado hay otra enzima adicional denominada **glucocinasa**, que tiene mayor especificidad por la glucosa y que, a diferencia de la hexocinasa, se incrementa por acción de la insulina y disminuye en el estado de inanición y en la diabetes. La glucosa-6-fosfato se polimeriza a glucógeno o se somete a catabolismo.

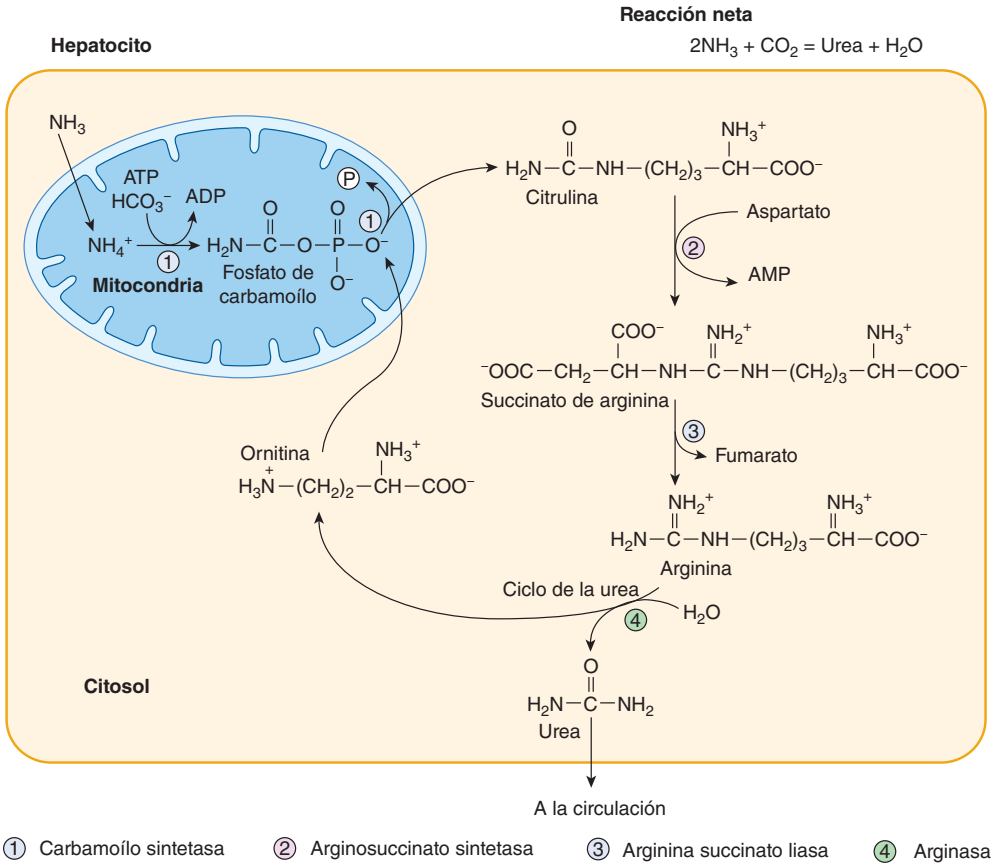


FIGURA 1-20 **Ciclo de la urea.** El procesamiento de NH_3 a urea para su excreción incluye pasos coordinados en el citosol y la mitocondria de un hepatocito. Nótese que la producción de fosfato de carbamoílo y su conversión en citrulina ocurre en la mitocondria, mientras que otros procesos se localizan en el citoplasma.

El proceso de síntesis de glucógeno se denomina **glucogénesis** y el desdoblamiento de glucógeno se denomina **glucogenólisis**. El glucógeno, la forma de almacenamiento de la glucosa, está presente en la mayor parte de los tejidos corporales, pero las principales reservas se encuentran en el hígado y en el músculo estriado. El desdoblamiento de glucosa a piruvato o lactato (o a ambos) se denomina **glucólisis**. El catabolismo de la glucosa procede a través del desdoblamiento de fructosa hasta triosas o por medio de oxidación y descarboxilación hasta pentosas. La vía hasta piruvato a través de la formación de triosas se denomina **vía de Embden-Meyerhof** y la que ocurre a través del 6-fosfogluconato y de las pentosas es la **vía oxidativa directa (vía de monofosfato de hexosas).** El piruvato se convierte en acetil-CoA. Las interconversiones entre carbohidratos, lípidos y proteínas incluyen la conversión del glicerol obtenido de los lípidos a fosfato de dihidroxiacetona y la conversión de diversos aminoácidos con esqueletos de carbono similares a intermediarios de la vía de Embden-Meyerhof y del ciclo del ácido cítrico a estos intermediarios por desaminación. En esta forma y por conversiones de lactato a glucosa, moléculas diferentes a la glucosa pueden convertirse a esta (**gluconeogénesis**). La glucosa puede convertirse a lípidos a través de acetil-CoA, pero las conversiones de piruvato a acetil-CoA, a diferencia de la mayor parte de las reacciones en la glucólisis, son irreversibles y por tanto los lípidos no pueden convertirse a glucosa por esta vía. De esta forma, existe poca conversión neta de lípidos a carbohidratos en el organismo, ya que con excepción de la producción cuantitativamente irrelevante a partir de glicerol, no existe una vía para la conversión.

CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO

El **ciclo del ácido cítrico** (ciclo de Krebs, ciclo de los ácidos tricarboxílicos) es una secuencia de reacciones a través de las cuales la acetil-CoA se metaboliza a CO_2 y átomos de hidrógeno. En primer lugar la acetil-CoA se condensa con el anión de un ácido de cuatro carbonos, el oxaloacetato, para formar citrato y HS-CoA. En una serie de siete reacciones subsiguientes, se separan dos moléculas de CO_2, lo que ocasiona la regeneración del oxaloacetato **(fig. 1-21)**. Se transfieren cuatro pares de átomos de hidrógeno a la cadena de flavoproteína-citocromo, lo que da origen a 12 ATP y cuatro moléculas de agua, de las cuales dos se utilizan en el ciclo. El ciclo del ácido cítrico es la vía común para la oxidación hasta CO_2 y agua a partir de carbohidratos, lípidos y algunos aminoácidos. El principal sitio de entrada es a través de la acetil-CoA, pero diversos aminoácidos pueden convertirse a productos intermedios del ciclo del ácido cítrico por desaminación. El ciclo requiere oxígeno y no funciona en condiciones anaerobias.

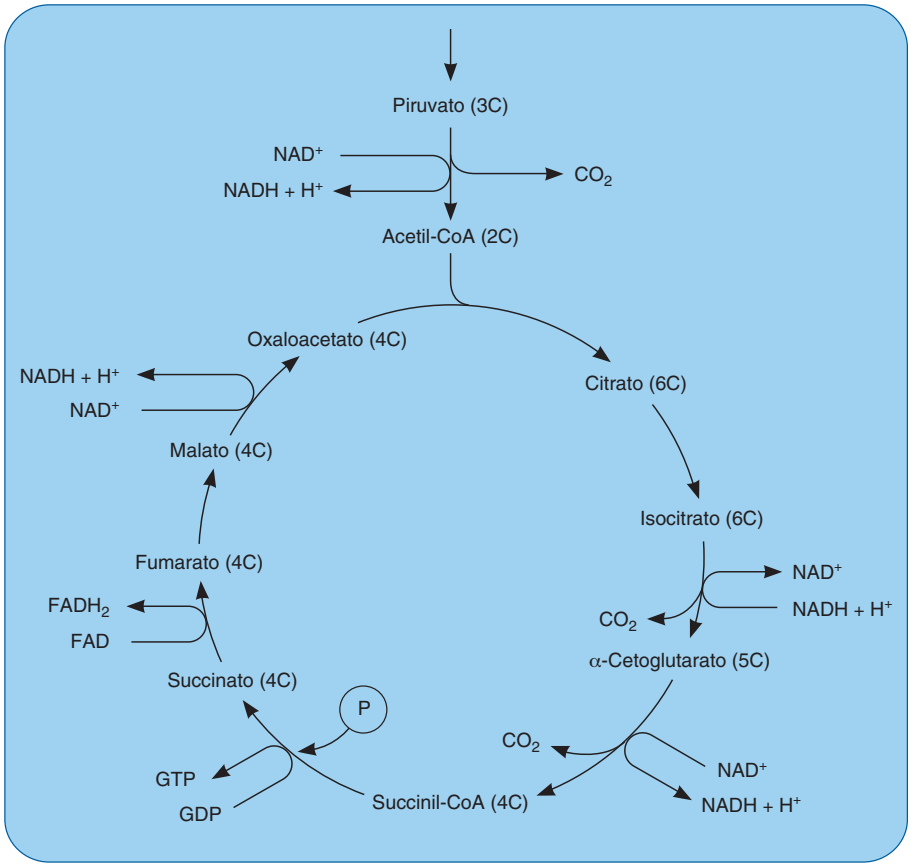


FIGURA 1-21 Ciclo del ácido cítrico. Los números (6C, 5C, etc.) indican el número de átomos de carbono en cada uno de los intermediarios. La conversión de piruvato a acetil-CoA en cada vuelta del ciclo proporciona cuatro NADH y un $FADH_2$ por oxidación a través de la cadena de flavoproteína-citocromo más la formación de GTP que se convierte con facilidad a ATP.

PRODUCCIÓN DE ENERGÍA

La producción neta de compuestos de fosfato ricos en energía durante el metabolismo de la glucosa y glucógeno hasta piruvato depende del hecho de que el metabolismo sea a través de la vía de Embden-Meyerhof o la vía de monofosfato de hexosas. Por oxidación a nivel del sustrato, la conversión de 1 mol de fosfogliceraldehído a fosfoglicerato genera 1 mol de ATP y la conversión de 1 mol de fosfoenolpiruvato a piruvato genera otro. Un mol de glucosa-6-fosfato produce, a través de la vía de Embden-Meyerhof, 2 moles de fosfogliceraldehído y se generan 4 moles de ATP por mol de glucosa metabolizada hasta piruvato. Todas estas reacciones ocurren en ausencia de O_2 y en consecuencia representan la producción anaerobia de energía. Sin embargo, se emplea 1 mol de ATP en la formación de fructosa 1,6-difosfato a partir de fructosa 6-fosfato y 1 mol en la fosforilación de la glucosa cuando esta entra a la célula. En consecuencia, cuando se forma piruvato por medios anaerobios a partir de glucógeno, existe la producción *neta* de 3 moles de ATP por mol de glucosa-6-fosfato; sin embargo, cuando se forma piruvato a partir de 1 mol de glucosa sanguínea, la ganancia neta es de solo 2 moles de ATP.

Es necesario el suministro de NAD^+ para la conversión de fosfogliceraldehído a fosfoglicerato. Bajo condiciones anaerobias (glucólisis anaerobia) es de esperarse que se produzca un bloqueo de la glucólisis en el paso de la conversión de fosfogliceraldehído tan pronto como el NAD^+ disponible se convierta a NADH. Sin embargo, el piruvato puede aceptar el hidrógeno del NADH, dando origen a NAD^+ y lactato:

$$\text{Piruvato} + \text{NADH} \leftrightharpoons \text{Lactato} + \text{NAD}^+$$

En esta forma, el metabolismo de la glucosa y la producción de energía pueden continuarse por un tiempo sin O_2 disponible. El lactato acumulado se convierte de nuevo a piruvato cuando se restablece el suministro de O_2, con lo cual NADH transfiere su hidrógeno a la cadena de flavoproteína-citocromo.

Durante la glucólisis aerobia, la producción neta de ATP es 19 veces mayor en comparación con los dos ATP formados bajo condiciones anaerobias. Se forman seis ATP por oxidación a través de la cadena de flavoproteína-citocromo de los 2 NADH producidos cuando se convierten 2 moles de fosfogliceraldehído a fosfoglicerato (fig. 1-21), se forman 6 ATP a partir de los 2 NADH producidos cuando se convierten 2 moles de piruvato a acetil-CoA y se producen 24 ATP durante las dos rondas subsecuentes del ciclo del ácido cítrico. De estos, 18 se producen por la oxidación de 6 NADH, 4 por oxidación de 2 $FADH_2$ y 2 por oxidación a nivel del sustrato cuando la succinil-CoA se convierte a succinato (esta reacción en realidad

produce GTP, el cual se convierte a ATP). Así, la producción neta de ATP por mol de glucosa sanguínea metabolizada por vía aerobia en el ciclo de Embden-Meyerhof y en el ciclo del ácido cítrico es de 2 + [2 × 3] + [2 × 3] + [2 × 12] = 38.

La oxidación de la glucosa a través de la vía de monofosfato de hexosas genera grandes cantidades de NADPH. Es esencial el suministro de esta coenzima reducida para muchos procesos metabólicos. Las pentosas formadas en los procesos son estructuras básicas para la síntesis de nucleótidos (véase adelante). La cantidad generada de ATP depende de la cantidad de NADPH convertido a NADH y de su oxidación posterior.

"MECANISMOS DE FLUJO UNIDIRECCIONAL"

El metabolismo está regulado por diversas hormonas y otros factores. Para que ocurra un cambio neto en un proceso metabólico particular, los factores reguladores deben dirigir el proceso en una sola dirección. La mayor parte de las reacciones en el metabolismo intermedio son reversibles, pero existen algunos "mecanismos de flujo unidireccional", esto es, reacciones que sólo ocurren en un sentido bajo la influencia de una enzima o un mecanismo transportador y en dirección opuesta por la influencia de otros factores. En la **figura 1-22** se muestran cinco ejemplos en el metabolismo intermedio de los carbohidratos. Las diferentes vías para la síntesis y catabolismo de ácidos grasos (véase adelante) son otro ejemplo. Los factores reguladores ejercen su influencia en el metabolismo al actuar en forma directa o indirecta en estos mecanismos de flujo unidireccional.

SÍNTESIS Y DESDOBLAMIENTO DE GLUCÓGENO

El glucógeno es un polímero ramificado de glucosa con dos tipos de uniones glucosídicas: 1:4α y 1:6α **(fig. 1-23)**. Se sintetiza por la **glucogenina**, una proteína cebadora, a partir de glucosa-1-fosfato por medio de la uridín difosfoglucosa (UDPG). La enzima **glucógeno sintasa** cataliza el final de la síntesis. La disponibilidad de glucogenina es uno de los factores que determinan la cantidad de glucógeno sintetizado. El desdoblamiento del glucógeno en la unión 1:4α es catalizado por una fosforilasa, en tanto que otra enzima cataliza la degradación del glucógeno en la unión 1:6α.

FACTORES QUE DETERMINAN LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE GLUCOSA

Dicha concentración en cualquier momento dado depende del equilibrio entre la cantidad de glucosa que entra al torrente sanguíneo y la cantidad que sale.

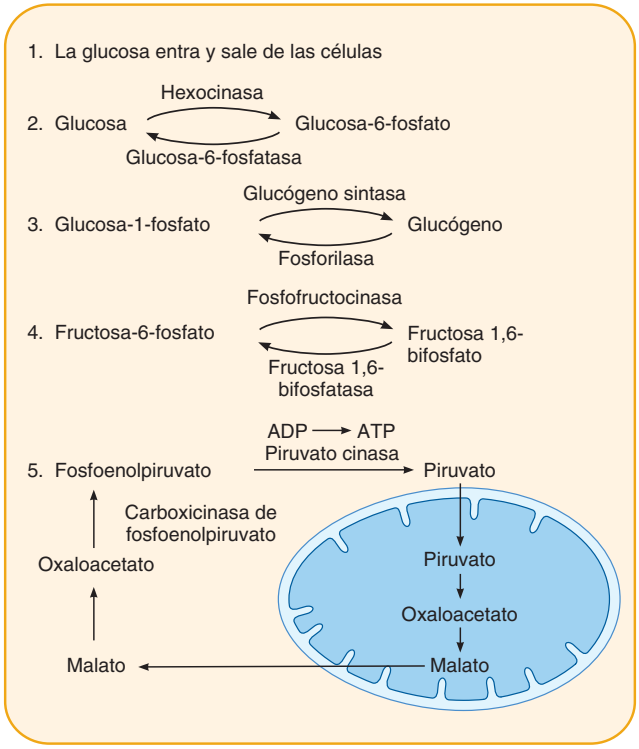


FIGURA 1-22 **Válvulas de flujo unidireccional en las reacciones de producción de energía.** En el metabolismo de los carbohidratos hay varias reacciones que se dirigen en una dirección por un mecanismo en dirección diferente por diversos mecanismos, lo que se conoce como "válvulas de flujo unidireccional". Se muestran cinco ejemplos de estas reacciones (numerados en el lado izquierdo). La línea doble en el ejemplo 5 representa la membrana mitocondrial. El piruvato se convierte a malato en la mitocondria y este último se difunde fuera de la mitocondria hacia el citosol, donde se convierte en fosfoenolpiruvato.

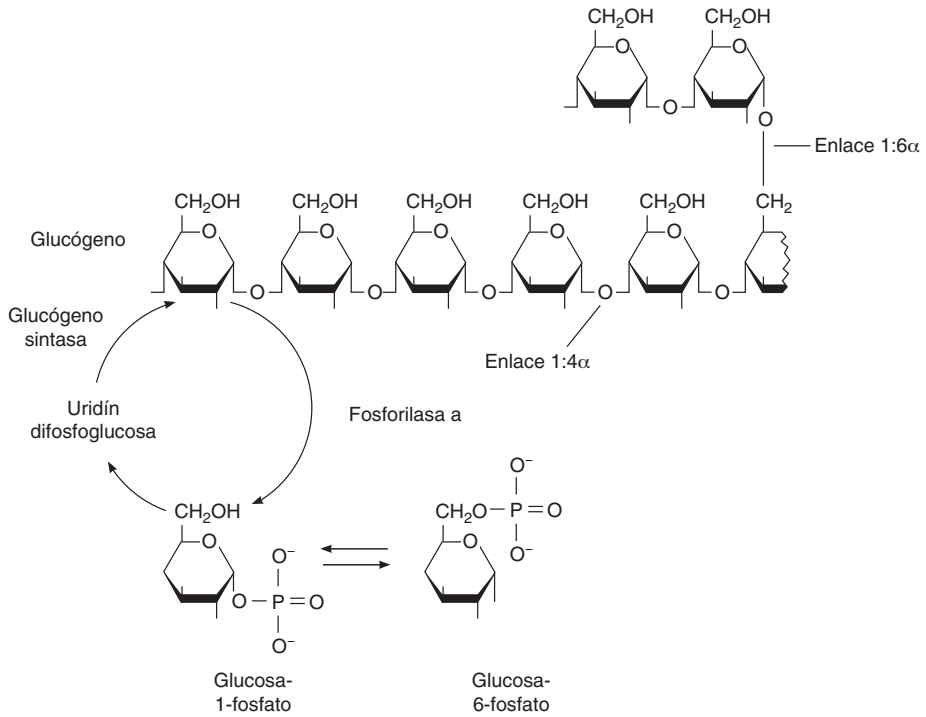


FIGURA 1-23 Síntesis y desdoblamiento de glucógeno. El glucógeno es la principal fuente de almacenamiento de glucosa en las células. Su síntesis es cíclica: se produce a partir de glucosa-6-fosfato cuando se almacena como fuente de energía y se desdobla a glucosa-6-fosfato cuando se requiere energía. Obsérvese el intermediario glucosa-1-fosfato y el control enzimático por la fosforilasa a y glucógeno cinasa.

Los principales determinantes son el consumo dietético, la tasa de entrada a las células de músculo estriado, al tejido adiposo y a otros órganos y la actividad glucostática del hígado (fig. 1-24). Casi 5% de la glucosa que se consume se convierte con rapidez a glucógeno en el hígado y 30 a 40% se convierte en grasa. El resto se metaboliza en el músculo y en otros tejidos. Durante el ayuno, el glucógeno hepático sufre desdoblamiento y el hígado añade glucosa al torrente sanguíneo. Con el ayuno más prolongado, se agota el glucógeno y se incrementa la gluconeogénesis a partir de aminoácidos y glicerol, reacciones que tienen lugar en el hígado. La glucosa plasmática disminuye levemente a casi 60 mg/100 ml durante el ayuno prolongado en individuos sanos, pero no ocurren síntomas de hipoglucemia porque la gluconeogénesis evita disminuciones adicionales.

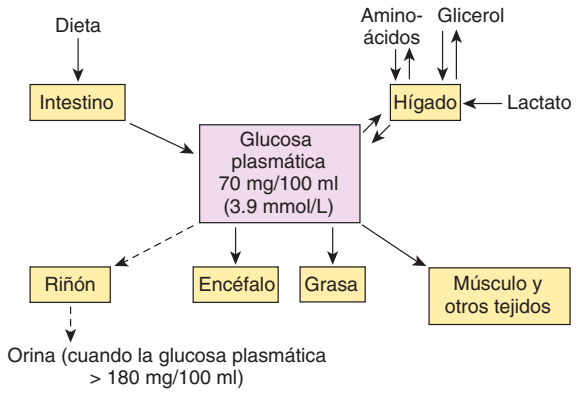


FIGURA 1-24 Homeostasis de la glucosa plasmática. Obsérvese la función glucostática del hígado y la pérdida de glucosa en orina cuando se excede el umbral renal (flecha punteada).

METABOLISMO DE HEXOSAS DIFERENTES A LA GLUCOSA

Otras hexosas que se absorben en el intestino incluyen galactosa, producida por la digestión de lactosa y que es convertida a glucosa en el cuerpo y fructosa, de la cual una porción se ingiere y otra porción se produce por hidrólisis de la sacarosa. Después de la fosforilación, la galactosa reacciona con la uridín difosfoglucosa (UDPG) para formar uridín difosfogalactosa, que se convierte de nuevo a UDPG la cual participa en la síntesis de glucógeno. Esta reacción es reversible y la conversión de UDPG a uridín difosfogalactosa proporciona la galactosa necesaria para la formación de glucolípidos y mucoproteínas cuando el consumo de galactosa en la dieta es inadecuado. La utilización de galactosa, al igual que en el caso de la glucosa, depende de la insulina. La imposibilidad de sintetizar UDPG tiene graves consecuencias para la salud (recuadro clínico 1-5).

La fructosa se convierte en parte a fructosa 6-fosfato y más tarde se metaboliza a fructosa 1,6-difosfato. La enzima que cataliza la formación de fructosa 6-fosfato es la hexocinasa, la misma enzima que cataliza la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato. Sin embargo, mayores cantidades de fructosa se convierten a fructosa 1-fosfato en una reacción catalizada por la fructocinasa.

RECUADRO CLÍNICO 1-5

Galactosemia

La **galactosemia** es una metabolopatía congénita que se caracteriza por la deficiencia congénita de la galactosa 1-fosfato uridiltransferasa, la enzima encargada de la reacción entre la galactosa 1-fosfato y UDPG, al grado que la galactosa ingerida se acumula en la circulación y como consecuencia, surgen trastornos graves del crecimiento y desarrollo.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento a base de dietas sin galactosa mejora la galactosemia sin causar deficiencia de dicho carbohidrato, porque existe la enzima necesaria para la formación de difosfatogalactosa de uridina a partir de UDPG.

La mayor parte de la fructosa 1-fosfato se fracciona en fosfato de dihidroxiacetona y gliceraldehído. Este último sufre fosforilación y junto con el fosfato de dihidroxiacetona entra a la vía para el metabolismo de la glucosa.

Las reacciones previas a la fosforilación de la fructosa en la posición 1 pueden ocurrir a una velocidad normal en ausencia de insulina y por tanto se ha recomendado administrar fructosa a los diabéticos para reponer sus reservas de carbohidratos. Sin embargo, la mayor parte de la fructosa es metabolizada en el intestino y en el hígado, de manera que su utilidad para reponer las reservas corporales de carbohidratos es limitada.

La fructosa 6-fosfato puede sufrir fosforilación en la posición 2, dando origen a fructosa 2,6-difosfato. Este compuesto es un regulador importante de la gluconeogénesis hepática. Cuando las concentraciones de fructosa 2,6-difosfato se encuentran elevadas, se facilita la conversión de fructosa 6-fosfato a fructosa 1,6-difosfato con lo que se incrementa el desdoblamiento de glucosa a piruvato. La disminución en la concentración de fructosa 2,6-difosfato facilita la reacción inversa y en consecuencia favorece la gluconeogénesis.

ÁCIDOS GRASOS Y LÍPIDOS

Los lípidos de importancia biológica son los ácidos grasos y sus derivados, las grasas neutras (triglicéridos), los fosfolípidos y compuestos relacionados así como los esteroles. Los triglicéridos están formados por tres ácidos grasos unidos a una molécula de glicerol (cuadro 1-4). Los ácidos grasos naturales contienen un número par de átomos de carbono. Pueden ser saturados (sin dobles enlaces) o insaturados (deshidrogenados, con varias dobles ligaduras). Los fosfolípidos son constituyentes de las membranas celulares y proporcionan los componentes estructurales de la membrana celular, así como una fuente importante de moléculas de señalización intracelular e intercelular. Los ácidos grasos también son una fuente importante de energía en el cuerpo.

CUADRO 1–4 Lípidos

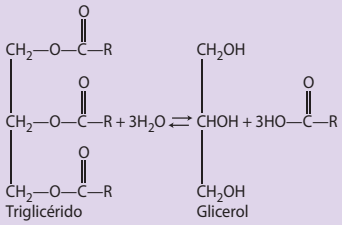
Ácidos grasos típicos:

Ácido palmítico: $CH_3(CH_2)_{14}—C(=O)—OH$

Ácido esteárico: $CH_3(CH_2)_{16}—C(=O)—OH$

Ácido oleico: $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7—C(=O)—OH$ (Insaturado)

Triglicéridos (triacilgliceroles): ésteres de glicerol y tres ácidos grasos.



R = Cadena alifática de diversas longitudes y grados de saturación.

Fosfolípidos:

A. Ésteres de glicerol, dos ácidos grasos y

1. Fosfato = ácido fosfatídico
2. Fosfato más inositol = fosfatidilinositol
3. Fosfato más colina = fosfatidilcolina (lecitina)
4. Fosfato más etanolamina = fosfatidil-etanolamina (cefalina)
5. Fosfato más serina = fosfatidilserina

B. Otros fosfatos que contienen derivados de glicerol

C. Esfingomielinas: ésteres de ácidos grasos, fosfato, colina y el alcohol aminado esfingosina

Cerebrósidos: compuestos que contienen galactosa, ácidos grasos y esfingosina

Esteroles: colesterol y sus derivados, lo que incluye hormonas esteroides, ácidos biliares y diversas vitaminas

OXIDACIÓN Y SÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS

En el cuerpo, los ácidos grasos son desdoblados a acetil-CoA, el cual entra en el ciclo del ácido cítrico. El desdoblamiento principal ocurre en la mitocondria a través de la oxidación β. La oxidación de los ácidos grasos inicia con la activación (formación de un derivado de CoA) de los ácidos grasos, una reacción que ocurre tanto dentro como fuera de la mitocondria. Los ácidos grasos de cadena mediana y corta pueden entrar a la mitocondria sin dificultad, pero los ácidos grasos de cadena larga deben unirse a la **carnitina** por medio de un enlace éster antes de que puedan cruzar la membrana mitocondrial interna. La carnitina es butirato de β-hidroxi-γ-trimetilamonio y se sintetizan en el cuerpo a partir de lisina y metionina. Una translocasa desplaza el éster de ácido graso-carnitina al espacio de la matriz. El éster se hidroliza y la carnitina se recicla. La oxidación β avanza

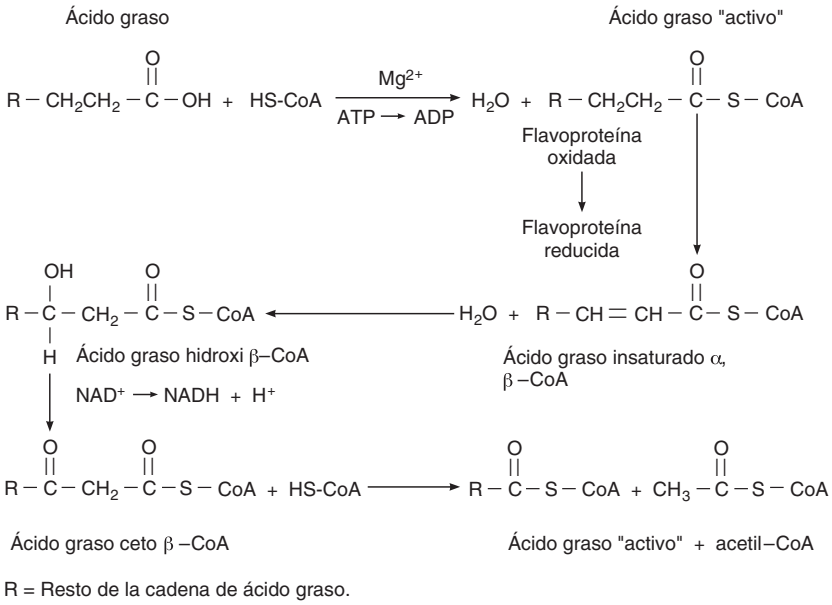


FIGURA 1-25 **Oxidación de ácidos grasos.** Este proceso separa fragmentos de los carbonos por vez y se repite hasta el final de la cadena.

por la eliminación seriada de fragmentos de dos carbonos provenientes de un ácido graso **(fig. 1-25)**. La ganancia energética de este proceso es alta. Por ejemplo, el catabolismo de 1 mol de un ácido graso de seis carbonos a través del ciclo del ácido cítrico hasta CO_2 y H_2O genera 44 moles de ATP, en comparación con los 38 moles generados por el catabolismo de 1 mol de glucosa, un carbohidrato de seis carbonos.

CUERPOS CETÓNICOS

En muchos tejidos, la acetil-CoA se condensa para formar acetoacetil-CoA **(fig. 1-26)**. En el hígado, que a diferencia de otros tejidos contiene una desacilasa, se forma acetoacetato. Este cetoácido β se convierte a hidroxibutirato β y acetona y como estos compuestos se metabolizan con dificultad en el hígado, se difunden hacia la circulación. El acetoacetato también se forma en el hígado a través de la formación de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA y esta vía es cuantitativamente más importante que la desacilación. El acetoacetato, hidroxibutirato β y la acetona se denominan cuerpos cetónicos. Tejidos diferentes al hígado transfieren CoA a partir de succinil-CoA hasta acetoacetato y metabolizan el acetoacetato "activo" hasta CO_2 y agua a través del ciclo del ácido cítrico. Los cuerpos cetónicos también se metabolizan por otras vías. La acetona se elimina en la orina y en el aire espirado. El desequilibrio en los cuerpos cetónicos puede producir problemas de salud graves **(recuadro clínico 1-6)**.

LÍPIDOS CELULARES

Los lípidos en las células son de dos tipos principales: **lípidos estructurales**, que son parte inherente de las membranas y de otras partes celulares y la **grasa neutra**, almacenada en las células adiposas de los depósitos grasos. La grasa neutra se moviliza durante el ayuno, pero los lípidos estructurales se conservan. Los depósitos grasos varían en tamaño, pero en individuos no obesos constituyen hasta 15% del peso corporal en los varones y 21% del peso en las mujeres. No son estructuras inertes como alguna vez se pensó, sino que son tejidos dinámicos, activos, sometido a desdoblamiento y síntesis continuas. En los depósitos, la glucosa se metaboliza a ácidos grasos y hay síntesis de grasa neutra. La grasa neutra también se degrada y se liberan ácidos grasos libres a la circulación.

Un tercer tipo de lípido especial es la **grasa parda** que constituye un pequeño porcentaje de la grasa corporal total. La grasa parda es un poco más abundante en lactantes, pero también está presente en los adultos, se ubica entre los omóplatos, en la base del cuello, junto a los grandes vasos en el tórax y en el abdomen y en otras ubicaciones corporales dispersas. En los depósitos de grasa parda, las células adiposas y los vasos sanguíneos tienen inervación simpática extensa. Esto constituye una diferencia con los depósitos de grasa blanca, en los cuales algunas células adiposas pueden estar inervadas, pero la inervación simpática principal se observa solo en los vasos sanguíneos. Además, los adipocitos ordinarios tienen solo una gota única grande de grasa blanca, en tanto que las células de grasa parda contienen varias gotas pequeñas de grasa. Las células de grasa parda también contienen muchas mitocondrias, en ellas, se lleva a cabo una conductancia de protones hacia el interior, lo cual genera ATP en la manera usual, pero además hay una segunda conductancia de protones que no genera ATP. Este "cortocircuito" en la conductancia depende de una proteína no acoplada de 32 kDa (UCP1). Causa del desacoplamiento del metabolismo y generación de ATP, de forma que se produce más calor.

LÍPIDOS PLASMÁTICOS Y TRANSPORTE DE LÍPIDOS

Los principales lípidos son relativamente insolubles en soluciones acuosas y no circulan en forma libre. Los **ácidos grasos libres** (**FFA,**

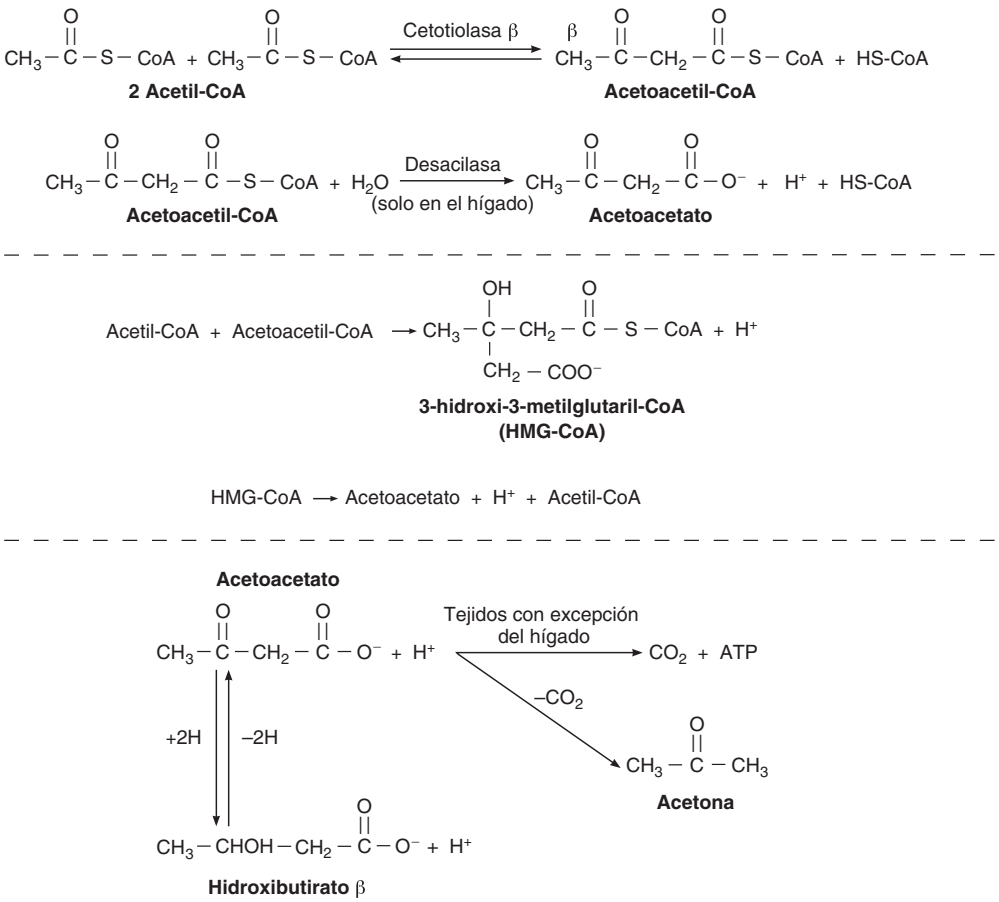


FIGURA 1-26 **Formación y metabolismo de los cuerpos cetónicos.** Obsérvense las dos vías para la formación de acetoacetato.

RECUADRO CLÍNICO 1-6

Diabetes relacionada con desequilibrio de la oxidación β de los ácidos grasos

Cetoacidosis

La concentración normal de cetonas sanguíneas en seres humanos es baja (casi 1 mg/100 ml) y se excreta menos de 1 mg/24 h, porque las cetonas en condiciones normales se metabolizan tan rápido como se producen. Sin embargo, si la entrada de acetil-CoA en el ciclo del ácido cítrico está disminuida por reducción del aporte de productos del metabolismo de la glucosa o bien, si la entrada no se incrementa al ritmo que lo hace la acetil-CoA, ésta se acumula, aumenta la tasa de condensación a acetoacetil-CoA y se forma más acetoacetato en el hígado. La capacidad de los tejidos para oxidar las cetonas se excede con rapidez y por tanto se acumulan en el torrente sanguíneo (cetosis). Dos de los tres cuerpos cetónicos, acetoacetato e hidroxibutirato β son aniones de los ácidos moderadamente fuertes ácido acetoacético y ácido hidroxibutírico β. Muchos de sus protones son amortiguados, con lo que disminuye la reducción del pH que se esperaría de otra manera. Sin embargo, puede excederse la capacidad amortiguadora y la acidosis metabólica que se desarrolla en estados como la cetosis diabética pueden ser graves e incluso letales. Tres trastornos ocasionan un suministro deficiente de glucosa al interior de la célula y por tanto producen cetoacidosis: el ayuno, diabetes mellitus y un régimen alimentario rico en grasas con bajo contenido de carbohidratos. El aliento con olor a acetona en niños que han tenido vómito es ocasionado por la cetosis del ayuno. La administración parenteral de cantidades relativamente pequeñas de glucosa suprime la cetosis y por esta razón se dice que los carbohidratos son anticetógenos.

Deficiencia de carnitina

Puede producirse oxidación β deficiente de ácidos grasos por disminución de carnitina o por trastornos genéticos en la translocasa o en otras enzimas que participan en la transferencia de ácidos grasos de cadena larga hacia la mitocondria. Esto causa miocardiopatía. Además, causa **hipoglucemia hipocetónica** con estado de coma, un trastorno grave y a menudo letal desencadenado por el ayuno, en el cual se utilizan las reservas de glucosa por la falta de oxidación de ácidos grasos como fuente de energía. Los cuerpos cetónicos no se forman en cantidades normales por la falta de cantidades adecuadas de CoA en el hígado.

CUADRO 1-5 Las principales lipoproteínas[a]

Lipoproteína	Composición (%)						Origen
	Tamaño (nm)	Proteínas	Sin colesterilo	Ésteres de colesterol	Triglicéridos	Fosfolípidos	
Quilomicrones	75-1000	2	2	3	90	3	Intestino
Residuos de quilomicrones	30-80	…	…	…	…	…	Capilares
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	30-80	8	4	16	55	17	Hígado e intestino
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)	25-40	10	5	25	40	20	VLDL
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	20	20	7	46	6	21	IDL
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	7.5-10	50	4	16	5	25	Hígado e intestino

[a]Los lípidos plasmáticos incluyen estos componentes más ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo, los cuales circulan unidos a la albúmina.

free fatty acid) se unen a la albúmina, mientras que el colesterol, triglicéridos y fosfolípidos se transportan en forma de complejos de **lipoproteínas**.

Los complejos incrementan en gran medida la solubilidad de los lípidos. Las seis familias de lipoproteínas (cuadro 1-5) se clasifican con base en su tamaño y en su contenido de lípidos. La densidad de estas lipoproteínas es inversamente proporcional a su contenido lipídico. En términos generales, las lipoproteínas constan de un centro hidrófobo de triglicéridos y ésteres de colesterilo rodeados por fosfolípidos y proteínas. Estas lipoproteínas pueden transportarse desde el intestino hasta el hígado a través de una **vía exógena** y entre otros tejidos por medio de una **vía endógena**.

Los lípidos de la dieta se procesan por la acción de varias lipasas pancreáticas en el intestino para formar micelas mixtas predominantemente de FFA, **2-monogliceroles** y derivados del colesterol (véase cap. 26). Estas micelas además pueden contener importantes moléculas liposolubles como las **vitaminas A**, **D**, **E** y **K**. Las micelas mixtas son captadas en las células de la mucosa intestinal, donde se forman **quilomicrones**, que son complejos lipoproteínicos de gran tamaño**.** Los quilomicrones y sus residuos constituyen un sistema de transporte para los lípidos exógenos ingeridos (vía exógena); pueden ingresar a la circulación a través de los vasos linfáticos. Los quilomicrones se eliminan de la circulación por acción de la **lipoproteína lipasa**, que se ubica en la superficie del endotelio capilar. La enzima cataliza el desdoblamiento de los triglicéridos que se encuentran en los quilomicrones hasta FFA y glicerol, los cuales entran en las células adiposas donde se reesterifican. Los FFA también pueden permanecer en la circulación unidos a la albúmina. La lipoproteína lipasa, que requiere heparina como cofactor, también elimina triglicéridos de las **lipoproteínas de muy baja densidad** (**VLDL,** ***very-low density lipoproteins***) circulantes**.** Los quilomicrones que han perdido sus triglicéridos permanecen en la circulación como lipoproteínas ricas en colesterol denominadas residuos de quilomicrones, los cuales tienen un diámetro de 30 a 80 nm. Los residuos son transportados al hígado donde se interiorizan y degradan.

El sistema endógeno está constituido por VLDL, **lipoproteínas de densidad intermedia** (**IDL**, ***intermediaty density lipoproteins***), **lipoproteínas de baja densidad** (**LDL,** ***low density lipoproteins***) y **lipoproteínas de alta densidad** (**HDL,** ***high density lipoproteins***) y también transporta triglicéridos y colesterol a través del cuerpo. Las VLDL se forman en el hígado y transportan triglicéridos formados a partir de ácidos grasos y carbohidratos en el hígado hasta los tejidos extrahepáticos. Después de que los triglicéridos son retirados en gran medida por acción de la lipoproteína lipasa se transforman en IDL, las cuales ceden sus fosfolípidos y, a través de la acción de la enzima plasmática **aciltransferasa de lecitina y colesterol** (**LCAT,** ***lecithin-cholesterol acyltransferase***), capta ésteres de colesterilo formados a partir del colesterol en las HDL. Algunos IDL son captados por el hígado. Los residuos de IDL pierden más triglicéridos y proteínas, tal vez en los sinusoides hepáticos y se transforman en LDL, las cuales proporcionan colesterol a los tejidos. El colesterol es un constituyente esencial en las membranas celulares y se utiliza en las células glandulares para la síntesis de hormonas esteroides.

METABOLISMO DE ÁCIDOS GRASOS LIBRES

Además de las vías exógena y endógena descritas, los FFA también se sintetizan en los depósitos de grasa en los cuales se almacenan. Pueden circular en forma de lipoproteínas unidas a la albúmina y son la principal fuente de energía para muchos órganos. Se utilizan ampliamente en el corazón, pero tal vez todos los tejidos puedan oxidar FFA a CO_2 y H_2O.

El suministro de FFA a los tejidos está regulado por dos lipasas. Como se mencionó antes, la lipoproteína lipasa en la superficie del endotelio de los capilares hidroliza los triglicéridos en quilomicrones y VLDL, proporcionando FFA y glicerol los cuales se reensamblan en nuevos triglicéridos en las células adiposas. La **lipasa sensible a hormonas** que se encuentra en el interior de las células de tejido adiposo cataliza el desdoblamiento de los triglicéridos almacenados en glicerol y ácidos grasos y estos ingresan a la circulación. La lipasa sensible a hormonas se incrementa por acción del ayuno y la tensión fisiológica y disminuye con la alimentación y la insulina. Por el contrario, la actividad de la lipoproteína lipasa se incrementa con el ayuno y disminuye en estados de tensión.

METABOLISMO DEL COLESTEROL

El **colesterol** es el precursor de las hormonas esteroides y de los ácidos biliares y es un constituyente esencial de las membranas celulares. Se encuentra solo en animales. En plantas se encuentran esteroles relacionados, pero estos no se absorben normalmente en el tubo digestivo. La mayor parte del colesterol en la dieta se encuentra en la yema de huevo y en las grasas de origen animal.

El colesterol se absorbe en el intestino y se incorpora en los quilomicrones formados en la mucosa intestinal. Después de que los quilomicrones descargan sus triglicéridos en el tejido adiposo, los residuos de quilomicrones llevan colesterol al hígado. El hígado y otros tejidos también sintetizan colesterol. Parte del colesterol se elimina en el hígado a través de la bilis, tanto en forma libre como en forma de ácidos biliares. Parte del colesterol biliar se reabsorbe en el intestino. La mayor parte del colesterol hepático se incorpora en las VLDL y circula en complejos lipoproteínicos.

En la **figura 1-27** se resume la biosíntesis del colesterol a partir de acetato. Un mecanismo de retroalimentación inhibe la síntesis de colesterol al inhibir la actividad de la **reductasa de HMG-CoA**, la enzima que convierte 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) a ácido mevalónico. Así, cuando el consumo dietético de colesterol es elevado, disminuye la síntesis hepática de colesterol y viceversa. No obstante, el mecanismo de retroalimentación es incompleto porque un régimen alimentario con bajo contenido de colesterol y grasas saturadas produce una reducción leve en las concentraciones plasmáticas de colesterol. Los fármacos hipocolesterolemiantes más eficaces y utilizados con mayor frecuencia son la lovastatina y otras **estatinas**, las cuales reducen la síntesis de colesterol al inhibir la actividad de HMG-CoA. En el **recuadro clínico 1-7** se revisa la relación entre el colesterol y la enfermedad vascular.

ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

Los animales alimentados con una dieta sin grasas presentan retrasos en el crecimiento, desarrollan trastornos cutáneos y renales además se vuelven infértiles. La adición de ácido linolénico, linoleico y araquidónico al régimen alimentario cura todos los síntomas de deficiencia. Estos tres ácidos grasos son poliinsaturados y por sus acciones se denominan **ácidos grasos esenciales.** Los síntomas de deficiencias similares no se han demostrado de manera inequívoca en seres humanos, pero existe una razón para creer que algunas grasas insaturadas son constituyentes esenciales de la dieta, en especial en niños. Se sabe que en el cuerpo ocurre deshidrogenación de grasas, pero no parece existir síntesis alguna de cadena de carbono con dobles enlaces en los ácidos esenciales.

EICOSANOIDES

Una de las razones por las cuales los ácidos grasos esenciales son necesarios para la salud es que son precursores de prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, lipoxinas, leucotrienos y compuestos relacionados. Estas sustancias se denominan **eicosanoides** lo que refleja que se originan del ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (eicosa-) **ácido araquidónico (araquidonato)** y de derivados de 20 carbonos como los ácidos linoleico y linolénico.

Las **prostaglandinas** son un grupo de ácidos grasos insaturados de 20 carbonos que contienen un anillo ciclopentano. Se aislaron por primera vez del semen pero ahora se sabe que se sintetizan en la mayor parte de los órganos corporales y tal vez en todos. La prostaglandina H_2 (PGH_2) es el precursor de otras prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. El ácido araquidónico se forma a partir de fosfolípidos hísticos por la acción de la **fosfolipasa A_2**. Se convierte a prostaglandina H_2 (PGH_2) por la acción de las enzimas **sintasas de prostaglandina G/H** 1 y 2. Estas son enzimas de doble función que tienen actividad ciclooxigenasa y peroxidasa, pero más a menudo se conocen con los nombres de ciclooxigenasa 1 (**COX1**) y ciclooxigenasa 2 (**COX2**). Sus estructuras son muy similares, pero COX1 es constitutiva, en tanto que COX2 es inducida por factores de crecimiento, citocinas y promotores tumorales. PGH_2 se convierte a prostaciclina, tromboxanos y prostaglandinas por varias isomerasas hísticas. Los efectos de las prostaglandinas son múltiples y variados. Son de particular importancia en el ciclo reproductor femenino, durante el parto, en el aparato cardiovascular, en la respuesta inflamatoria y en la producción de dolor. Los fármacos dirigidos a la

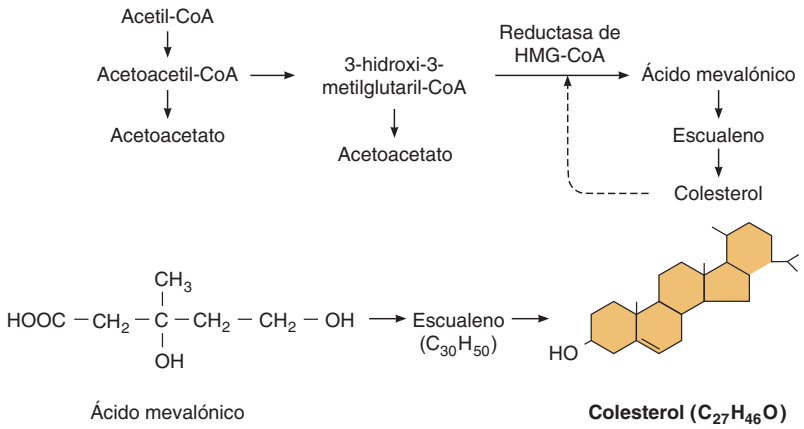


FIGURA 1-27 **Biosíntesis del colesterol.** Se condensan seis moléculas de ácido mevalónico para formar escualeno, el cual más tarde sufre hidroxilación a colesterol. Las flechas punteadas indican inhibición por retroalimentación por el colesterol de la HMG-CoA reductasa, enzima que cataliza la formación de ácido mevalónico.

RECUADRO CLÍNICO 1-7

Colesterol y aterosclerosis

El interés en los fármacos hipocolesterolemiantes se origina de la participación del colesterol en la causa y evolución de la **ateroesclerosis.** Esta es una enfermedad muy diseminada que predispone a infarto miocárdico, trombosis cerebral, gangrena de las extremidades por isquemia y a otras enfermedades graves. Se caracteriza por infiltración de colesterol y de colesterol oxidado en los macrófagos, lo que los convierte en células espumosas que se encuentran en las lesiones de las paredes arteriales. Esto es seguido de una secuencia compleja de cambios que incluyen a las plaquetas, macrófagos, células de músculo liso, factores de crecimiento y mediadores inflamatorios que producen lesiones proliferativas que luego se ulceran y pueden calcificarse. Las lesiones producen distorsión de los vasos sanguíneos y los tornan rígidos. En individuos con concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol, se incrementa la incidencia de ateroesclerosis y sus complicaciones. Se ha mencionado que el intervalo normal para las concentraciones plasmáticas de colesterol es de 120 a 200 mg/100 ml, pero en varones existe una correlación clara, estrecha y directa entre la tasa de muerte por cardiopatía isquémica y las concentraciones plasmáticas de colesterol por arriba de 180 mg/100 ml. Además, ahora es claro que la reducción en las concentraciones plasmáticas de colesterol con dieta y fármacos retrasa e incluso puede revertir la progresión de las lesiones ateroescleróticas y las complicaciones que causan.

Al valorar las concentraciones plasmáticas de colesterol con respecto a la ateroesclerosis, es importante analizar también las concentraciones de LDL y HDL. LDL suministra colesterol a los tejidos periféricos, lo que incluye lesiones ateromatosas y la concentración plasmática de LDL tiene correlación directa con el infarto miocárdico y apoplejía isquémica. Por otra parte, HDL capta colesterol de los tejidos periféricos y lo transporta al hígado, con lo que reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol. Llama la atención que las mujeres tienen una incidencia menor de infarto miocárdico en comparación con los varones, pero tienen concentraciones más elevadas de HDL. Además, los valores plasmáticos de HDL se incrementan en individuos que realizan ejercicio y en aquellos que consumen una o dos copas de alcohol por día, en tanto que disminuyen en individuos que fuman, en los obesos o en los sedentarios. El consumo moderado de bebidas alcohólicas disminuye la incidencia de infarto miocárdico; la obesidad y tabaquismo son factores de riesgo que lo incrementan. El colesterol plasmático y la incidencia de enfermedades cardiovasculares se incrementan en los casos de **hipercolesterolemia familiar**, que es ocasionada por varias mutaciones con pérdida de la función en los genes para los receptores de LDL.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La ateroesclerosis es una enfermedad progresiva, pero también en muchos casos es evitable si se limitan los factores de riesgo, como sería disminuir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y eso se logra por medio de una dieta sana y ejercicio. Con los fármacos hipocolesterolemiantes, que incluyen los estatínicos se obtiene alivio adicional, que se complementa con una dieta saludable y ejercicio. Si ha avanzado la ateroesclerosis, pueden utilizarse técnicas con penetración corporal como la angioplastia y la colocación de endoprótesis, para recuperar el libre flujo a través de las arterias.

producción de prostaglandinas se encuentran entre los medicamentos de venta libre más comunes **(recuadro clínico 1-8)**.

El ácido araquidónico también actúa como sustrato para la producción de varios **leucotrienos** y **lipoxinas** de importancia fisiológica. Los leucotrienos, tromboxanos, lipoxinas y prostaglandinas se han denominado hormonas locales. Tienen una vida media corta y se inactivan en diversos tejidos. Sin duda, actúan sobre todo en los sitios en los cuales se producen. Los leucotrienos son mediadores de las respuestas alérgicas y de la inflamación. Su liberación es provocada cuando alergenos específicos se combinan con anticuerpos IgE en la superficie de las células cebadas (véase cap. 3). Producen broncoconstricción, constricción arterial, incrementan la permeabilidad

RECUADRO CLÍNICO 1-8

Farmacología de las prostaglandinas

Las prostaglandinas desempeñan una función notable en la producción del dolor, en la inflamación y en la fiebre, por tanto, los farmacólogos han buscado medicamentos que inhiban su síntesis. Los glucocorticoides inhiben la fosfolipasa A_2 y de esa forma inhiben la formación de todos los eicosanoides. Diversos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) inhiben ambas ciclooxigenasas, con lo que se inhibe la producción de PGH_2 y sus derivados. El ácido acetilsalicílico es el fármaco mejor conocido de este grupo, pero también se utilizan ibuprofeno, indometacina y otros. Sin embargo, hay evidencia de que las prostaglandinas sintetizadas por COX2 participan más en la producción del dolor e inflamación mientras que las prostaglandinas sintetizadas por COX1 participan más en la protección de la mucosa gastrointestinal contra la ulceración. Se han introducido varios NSAID nuevos en un intento por influir específicamente en las enzimas COX. Sin embargo, en muchos casos los efectos colaterales significativos, que incluyen aumento en la incidencia de apoplejía e infarto miocárdico, condujeron al retiro de los fármacos del mercado. Se están llevando a cabo investigaciones adicionales para comprender mejor los efectos de las ciclooxigenasas, sus productos y sus inhibidores.

vascular y atraen neutrófilos y eosinófilos a los sitios de inflamación. Las enfermedades en las cuales participan incluyen asma, psoriasis, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, rinitis alérgica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las células contienen casi una tercera parte de los líquidos corporales, en tanto que el líquido extracelular restante se encuentra entre las células (líquido intersticial) o en el plasma circulante.
- El número de moléculas, cargas eléctricas y partículas de las sustancias en solución tienen importancia fisiológica.
- Los amortiguadores biológicos incluyen bicarbonato, proteínas y fosfatos, los cuales pueden unir o liberar protones en una solución para ayudar a mantener el pH. La capacidad amortiguadora biológica de los ácidos o bases débiles es mayor cuando la pK_a = pH.
- Aunque la osmolalidad de las soluciones puede ser similar a través de una membrana plasmática, la distribución de las moléculas individuales y de las cargas a través de la membrana plasmática puede ser muy diferente. La diferencia de concentraciones de átomos o moléculas con carga genera un gradiente eléctrico en la membrana plasmática (el interior de la célula es negativo). El gradiente electroquímico en gran parte es perpetuado por la ATPasa de sodio y potasio. Ésta se afecta por el equilibrio de Gibbs-Donnan y puede calcularse utilizando la ecuación de Nernst.
- La energía de las células puede almacenarse en forma de fosfatos de alta energía, lo que incluye trifosfato de adenosina (ATP). Las reacciones coordinadas de oxidación y reducción permite la producción de un gradiente de protones en la membrana mitocondrial interna que por último producirá ATP en las células.
- Los nucleótidos están constituidos por purinas y pirimidinas unidas por azúcares de ribosa o 2-desoxirribosa con fosfatos inorgánicos como constituyentes básicos para la síntesis de ácidos nucleicos, DNA y RNA. La unidad fundamental del DNA es el gen, que codifica información para sintetizar proteínas en la célula. Los genes son transcritos en el RNA mensajero con el auxilio del RNA ribosómico y RNA de transferencia y son traducidos en proteínas.
- Los aminoácidos son las estructuras básicas para la síntesis de proteínas en las células y también pueden servir como origen de varias moléculas con actividad biológica. La traducción es el proceso de síntesis de proteínas. Después de la síntesis las proteínas se pueden someter a diversas modificaciones antes de obtener su estado funcional pleno.
- Los carbohidratos son moléculas orgánicas que contienen cantidades similares de C y H_2O. Los carbohidratos pueden unirse a las proteínas (glucoproteínas) o ácidos grasos (glucolípidos) y son muy importantes para la producción y almacenamiento de energía celular y corporal. El desdoblamiento de la glucosa para producir energía, o glucólisis, puede ocurrir en presencia o en ausencia de O_2 (aerobia o anaerobia). La producción neta de ATP durante la glucólisis aerobia es 19 veces superior en comparación con la glucólisis anaerobia.
- Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos con cadenas largas de hidrocarbonos. Constituyen fuentes importantes de energía para las células y los derivados de ácidos grasos (que incluyen triglicéridos, fosfolípidos y esteroles) poseen importantes aplicaciones celulares adicionales.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. El potencial de membrana de la célula particular se encuentra en equilibrio con respecto al K^+. La concentración intracelular de K^+ es de 150 mmol/L y la concentración extracelular es de 5.5 mmol/L. ¿Cuál es el potencial de reposo?
   A. –70 mV
   B. –90 mV
   C. +70 mV
   D. +90 mV.

2. La diferencia en la concentración de H^+ en una solución con pH de 2.0 en comparación con una solución con pH de 7.0 es de:
   A. 5 veces
   B. no excede 1/5
   C. 10^5 veces
   D. no excede 10^{-5}.

3. El término transcripción se refiere a:
   A. el proceso en el cual el mRNA se utiliza como plantilla para la síntesis de proteínas
   B. el proceso donde la secuencia de DNA se copia en RNA para la expresión genética
   C. el proceso donde el DNA es rodeado por histonas para formar un nucleosoma
   D. el proceso de replicación de DNA antes de la división celular.

4. La principal estructura de una proteína se refiere a:
   A. la torsión, plegamiento con la torsión y plegamiento de la secuencia de aminoácidos en estructuras estables dentro de la proteína (p. ej., hélices α y láminas β)
   B. la disposición de las subunidades para formar una estructura funcional
   C. la secuencia de aminoácidos de las proteínas
   D. la disposición de las cadenas dobladas y plegadas dentro de una proteína para formar una estructura estable.

5. Llene los espacios en blanco: El glucógeno es una forma de almacenamiento de la glucosa. _____ se refiere al proceso de sintetizar glucógeno y _____ se refiere al proceso de degradación del glucógeno.
   A. glucogenólisis, glucogénesis
   B. glucólisis, glucogenólisis
   C. glucogénesis, glucogenólisis
   D. glucogenólisis, glucólisis.

6. La principal fuente de lipoproteínas del colesterol que se usa en las células es:
   A. quilomicrones
   B. lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)
   C. ácidos grasos libres unidos a albúmina
   D. lipoproteínas de baja densidad (LDL)
   E. lipoproteínas de alta densidad (HDL).

7. ¿Cuál de los siguientes produce más compuestos de fosfato de alta energía?
   A. Metabolismo aerobio de 1 mol de glucosa
   B. Metabolismo anaerobio de 1 mol de glucosa
   C. Metabolismo de 1 mol de galactosa
   D. Metabolismo de 1 mol de aminoácidos
   E. Metabolismo de 1 mol de ácidos grasos de cadena larga.

8. Cuando las LDL entran a la célula por endocitosis mediada por receptores, ¿cuál de los siguientes eventos no ocurre?
   A. disminución en la síntesis de colesterol a partir de ácido mevalónico
   B. incremento de la concentración intracelular de ésteres de colesterilo
   C. incremento de la transferencia de colesterol de las células a las HDL
   D. disminución en la tasa de síntesis de receptores de LDL
   E. disminución de colesterol en los endosomas.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Alberts B, Johnson A, Lewis J, *et al*.: *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. Garland Science, 2008.

Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3th ed. Sinauer Associates, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (editors): *Principles of Neural Science*, 5th ed. McGraw-Hill, 2013.

Macdonald RG, Chaney WG: *USMLE Road Map, Biochemistry*. McGraw-Hill, 2007.

Murray RK, Bender DA, Botham KM, *et al*.: *Harper's Biochemistry*, 28th ed. McGraw-Hill, 2009.

Pollard TD, Earnshaw WC: *Cell Biology*, 2th ed. Saunders, Elsevier, 2008.

Sack GH Jr: *USMLE Road Map, Genetics*. McGraw Hill, 2008.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, *et al.* (editors): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. McGraw-Hill, 2001.

Revisión de la fisiología celular en fisiología médica

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Mencionar los organelos celulares de mayor importancia y establecer su función en las células.
- Nombrar los bloques que constituyen el citoesqueleto celular y mencionar su contribución a la estructura y la función celulares.
- Mencionar los mecanismos de conexión intercelular y entre los espacios intracelular y extracelular.
- Definir el proceso de exocitosis y endocitosis, así como describir la contribución de cada uno de ellos a la fisiología celular normal.
- Definir las proteínas que participan en la permeabilidad y el transporte de membrana.
- Identificar diversas modalidades de comunicación intercelular y describir las maneras en que los mensajeros químicos (incluidos los segundos mensajeros) afectan la fisiología celular.

INTRODUCCIÓN

La célula es la unidad funcional básica de todo organismo. En seres humanos, las células pueden tener un alto grado de especialización tanto en estructura como en función; las células de diferentes órganos son susceptibles de compartir características y funciones. En el capítulo previo, se revisaron algunos principios fundamentales de biofísica y de las estructuras básicas que participan en el catabolismo y el metabolismo celulares. En algunas de estas descripciones, se analizó el modo en que dichas estructuras contribuyen a la fisiología celular básica (p. ej., replicación, transcripción y traducción de ácido desoxirribonucleico [DNA]). En este capítulo se revisan los aspectos más fundamentales de la fisiología celular y molecular. En los capítulos siguientes se revisan aspectos adicionales que incluyen la especialización de la fisiología molecular y celular, la función inmunitaria y células excitables en las secciones y apartados que detallan lo referente a cada sistema fisiológico.

MORFOLOGÍA FUNCIONAL DE LA CÉLULA

Es esencial el conocimiento básico de la biología celular para comprender cómo funcionan los aparatos y los sistemas orgánicos. Un recurso fundamental para analizar los elementos constitutivos de la célula es el microscopio. El microscopio óptico permite observar estructuras de hasta 0.2 µm, en tanto que el microscopio electrónico hace posible la visualización de estructuras de 0.002 µm. Las dimensiones celulares son bastante variables, pero tal resolución deja ver de manera apropiada el modo en que funciona la célula. La disponibilidad de microscopia con fluorescencia, confocal y muchas otras técnicas de microscopia, en conjunción con sondas especiales para la revisión estática y dinámica de estructuras celulares, han ampliado aún más el conocimiento acerca de las estructuras y la función celulares. Avances revolucionarios en la biofísica, la bioquímica y las técnicas de biología molecular han contribuido en gran medida al conocimiento vinculado con la célula.

Es considerable la especialización de las células en varios órganos y ninguna célula puede denominarse "típica" con respecto a la totalidad de las células corporales. Sin embargo, varias estructuras (**organelos**) son comunes a la mayor parte de aquéllas. Estas estructuras se muestran en la **figura 2-1**, muchas de las cuales pueden

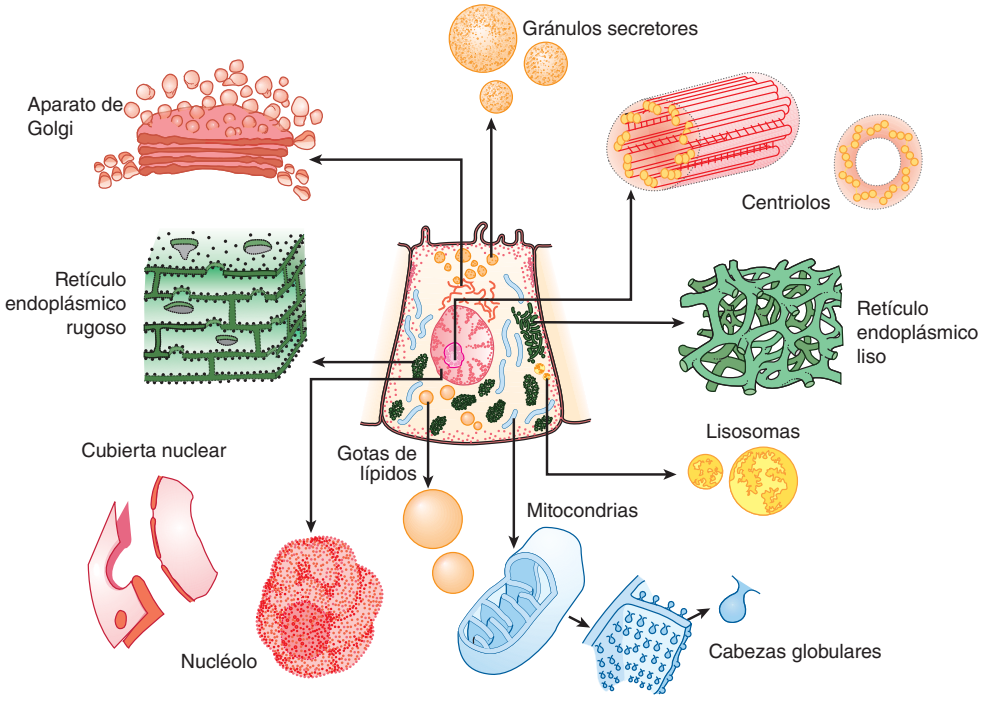


FIGURA 2-1 Diagrama que ilustra una célula hipotética como se observaría con microscopia de luz. Se realizó una ampliación de los organelos individuales para una revisión más cercana. (Adaptado con autorización de Bloom and Fawcett. Reproducido con autorización de Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1998.)

aislarse por medio de ultracentrifugado combinado con otras técnicas. Cuando las células son objeto de procesos de homogeneización y la suspensión obtenida se centrifuga, los núcleos se sedimentan en primer lugar, seguidos por las mitocondrias. La centrifugación de alta velocidad que genera fuerzas de 100 000 veces la gravedad o más, hace posible la segmentación de una fracción constituida por gránulos denominados **microsomas**. Esta fracción incluye organelos como **ribosomas** y **peroxisomas**.

MEMBRANAS CELULARES

La membrana que rodea a la célula es una estructura notable. Está constituida por lípidos y proteínas y es semipermeable, lo cual permite el paso de algunas sustancias a través de ella al tiempo que evita el paso de otras. No obstante, su permeabilidad puede variar porque contiene numerosos conductos regulados y otras proteínas de transporte que pueden cambiar la cantidad de sustancias que la atraviesan. En general, se le denomina **membrana plasmática.** El núcleo y otros organelos en la célula están limitados por estructuras membranosas similares.

La estructura química de las membranas y sus propiedades varían de manera considerable de una ubicación a otra, pero comparten algunas características. En general, aquéllas tienen un espesor cercano a 7.5 nm (75 Å). Los principales lípidos son fosfolípidos, como fosfatidilcolina, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina. La forma de las moléculas de fosfolípidos refleja sus propiedades de solubilidad: un extremo de la molécula contiene una porción fosfato, la cual es relativamente soluble en agua (polar, **hidrofílica**) y, el otro extremo es relativamente insoluble en dicha sustancia (no polar, **hidrófoba**). El poseer propiedades hidrofílica e hidrófoba hace de los lípidos moléculas **anfipáticas**. En la membrana, los extremos hidrófilos de las moléculas están expuestos al entorno acuoso que rodea el exterior de las células y el citoplasma acuoso; los extremos hidrófobos se encuentran en contacto con la región interior de la membrana, la cual posee bajo contenido de agua (fig. 2-2). En las células **procariotas** (p. ej., bacterias en las cuales no hay núcleo), las membranas son relativamente simples, mientras que en las células **eucariotas** (que contienen núcleo), las membranas celulares poseen varios glucoesfingolípidos, esfingomielina y colesterol además de fosfolípidos y fosfatidilcolina.

Diversas proteínas están incluidas en la membrana. Se encuentran como unidades globulares separadas y muchas pasan a través de la membrana **(proteínas integrales)**, en tanto que otras (**proteínas periféricas)** se observan incrustadas dentro y fuera de la membrana (fig. 2-2). La cantidad de proteínas varía de manera significativa con la función de la membrana, pero constituyen hasta casi 50% de la masa de la membrana; es decir, hay casi una molécula de proteína por 50 moléculas de fosfolípidos, las cuales son mucho más pequeñas. Las proteínas en la membrana tienen diversas funciones. Algunas son **moléculas de adhesión celular (CAM, *cell adhesion molecules*)** que fijan la célula con las células vecinas o con la lámina basal. Otras proteínas funcionan como **bombas** que transportan iones de manera activa a través de la membrana. Hay proteínas que actúan como **transportadores** al desplazar sustancias contra su gradiente de concentración mediante difusión facilitada. Otros más son **conductos iónicos**, que cuando se activan, permiten el paso de iones hacia el interior o del exterior de la célula. Más adelante, se revisan las funciones de las bombas, los transportadores y los conductos iónicos en el transporte a través de la membrana celular. Otro grupo de proteínas actúa como

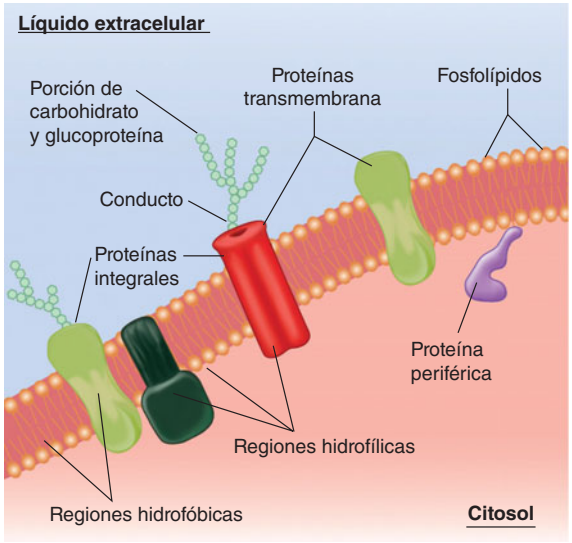


FIGURA 2-2 Organización de la bicapa fosfolipídica y proteínas relacionadas en una membrana biológica. Cada molécula de fosfolípido que conforma la membrana tiene dos cadenas de ácidos grasos hidrófobos conectados con una cabeza de fosfato hidrófila. Las proteínas individuales asumen distintas formas y posiciones en la célula. Muchas son proteínas integrales, se extienden en la membrana o son proteínas periféricas unidas al interior o exterior de la membrana (no se muestran). Las proteínas pueden modificarse (p. ej., con cadenas de carbohidrato). Muchas uniones específicas de proteínas y el colesterol que se encuentran a menudo en la bicapa se omitieron en favor de la claridad.

receptores, a los cuales se unen **ligandos** o moléculas mensajeras y que inician cambios fisiológicos en el interior de la célula. Las proteínas también se desempeñan como **enzimas**, al catalizar reacciones en la superficie de la membrana. Más adelante en este capítulo, se revisan ejemplos de cada uno de estos grupos.

Las porciones sin carga, hidrófobas, de las proteínas suelen ubicarse en el interior de la membrana, en tanto que aquéllas con carga (hidrófilas) se ubican en la superficie. Las proteínas periféricas se hallan unidas a la superficie de la membrana de varias maneras. Una modalidad habitual es la unión a formas glucosiladas de fosfatidilinositol. Las proteínas sostenidas por estas **anclas de glucosilfosfatidilinositol (GPI)** (fig. 2-3) incluyen enzimas, como fosfatasa alcalina, varios antígenos y numerosas moléculas de adhesión, así como tres proteínas que antagonizan la lisis celular por medio del complemento. En seres humanos, se han descrito más de 45 proteínas de superficie celular unidas a glucosilfosfatidilinositol. Otras proteínas se encuentran combinadas con lípidos, es decir, tienen lípidos específicos unidos a ellas (fig. 2-3). Las proteínas pueden hallarse **miristoladas, palmitoiladas** o **preniladas** (es decir, tienen unidos grupos geranilgeranilo o farnesilo).

La estructura proteínica (y en particular el contenido de las enzimas) de las membranas biológicas varía de una célula a otra, pero también en la misma célula. Por ejemplo, algunas de las enzimas incrustadas en la membrana celular son diferentes de las que se encuentran en las membranas mitocondriales. En las células epiteliales, las enzimas en la membrana celular sobre la superficie mucosa difieren de las halladas en la membrana celular en los bordes basal y externo de las células; es decir, las células están **polarizadas** y dicha polarización hace posible el transporte a través del epitelio.

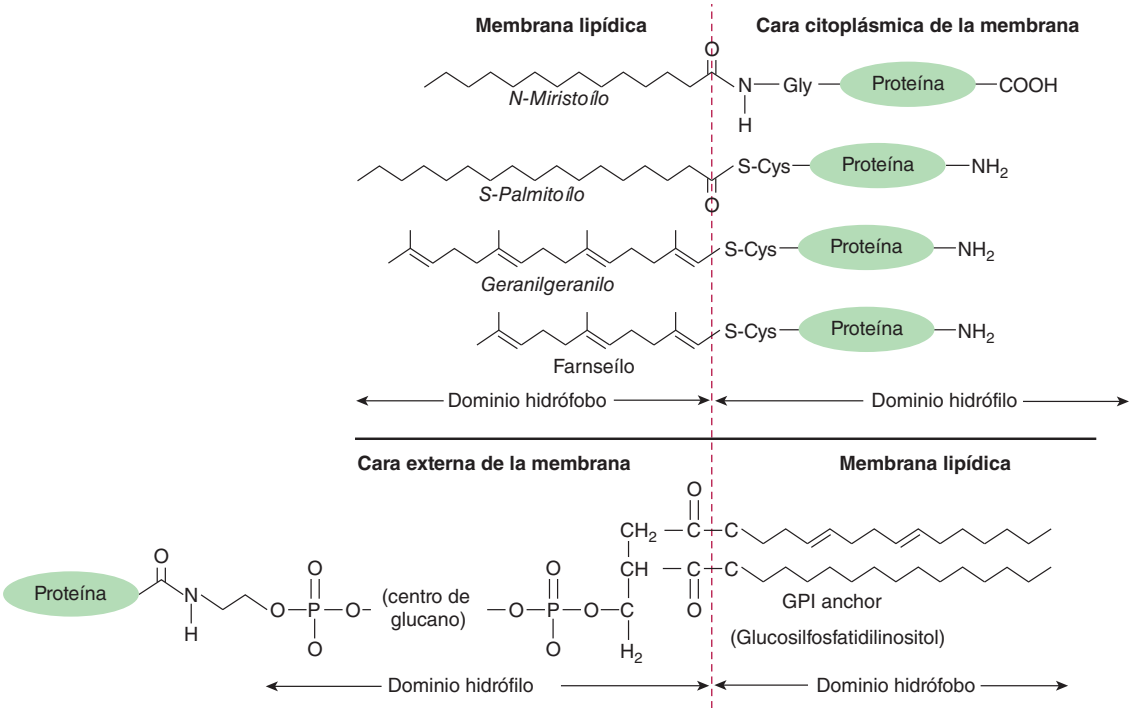


FIGURA 2-3 Enlaces proteínicos con lípidos de la membrana. Puede haber diversas modificaciones lipídicas en los extremos amino o carboxi de las proteínas unidas con el lado citosólico de la membrana plasmática. Muchas proteínas relacionadas con el lado externo de la membrana plasmática pueden unirse mediante formas glucosiladas de fosfatidilinositol (p. ej., anclas de GPI).

Las membranas son estructuras dinámicas y sus elementos constitutivos se renuevan en modo constante a diferentes tasas de velocidad. Algunas proteínas están fijas al citoesqueleto, en tanto que otras se desplazan en sentido lateral en la membrana.

Por debajo de la mayor parte de las células, se observa una capa delgada, mal delimitada con algunas fibrillas que, en conjunto, constituyen la **membrana basal** o, de manera más apropiada, la **lámina basal.** Esta última y, de modo más general, la matriz extracelular están constituidas por muchas proteínas que las mantienen unidas, regulan su desarrollo y determinan su crecimiento. Estas incluyen colágena, lamininas, fibronectina, tenascina y varios proteoglucanos.

MITOCONDRIA

Hace más de 1 000 millones de años, las bacterias aerobias fueron incorporadas por células eucariotas y se transformaron en **mitocondrias**, lo cual proporcionó a dichas células la capacidad de sintetizar compuestos de trifosfato de adenosina (ATP) ricos en energía a través de la **fosforilación oxidativa**. La mitocondria desempeña otras funciones, incluida una participación en la regulación de la **apoptosis** (muerte celular programada), pero la función más importante es la fosforilación oxidativa. Cada célula eucariota puede tener cientos o miles de mitocondrias. En los mamíferos, casi siempre se les ilustra como organelos con forma cilíndrica (fig. 2-1), pero su conformación quizá sea bastante dinámica. Cada mitocondria consta de membrana externa, espacio intermembranoso, membrana interna, la cual se pliega para formar estructuras con aspecto de anaqueles (**crestas**), así como una matriz central. El complejo enzimático que participa en la fosforilación oxidativa se encuentra alineado sobre las crestas **(fig. 2-4)**.

Concordante con su origen a partir de bacterias aerobias, las mitocondrias poseen su propio genoma. Hay significativamente menos ácido desoxirribonucleico en el genoma mitocondrial que en el genoma nuclear y 99% de las proteínas en la mitocondria es producto de genes nucleares, pero el DNA mitocondrial es fundamental para la existencia de algunos componentes fundamentales de la vía de la fosforilación oxidativa. De manera específica, el DNA mitocondrial de los seres humanos es una molécula circular de doble tira que contiene casi 16 500 pares de bases (comparada con más de 1 000 millones en el DNA nuclear). Codifica 13 subunidades proteínicas que están relacionadas con proteínas codificadas por genes nucleares para dar origen a cuatro complejos enzimáticos, dos ácidos ribonucleicos ribosómicos y 22 ácidos ribonucleicos de transferencia, los cuales son necesarios para la síntesis proteínica en los ribosomas intramitocondriales.

El complejo enzimático causante de la fosforilación oxidativa ilustra las interacciones entre los productos de los genomas mitocondrial y nuclear. Por ejemplo, el complejo I, deshidrogenasa de dinucleótido de adenina y nicotinamida (NADH) reducida, está constituido por siete subunidades proteínicas codificadas por el DNA mitocondrial y 39 subunidades codificadas por el DNA nuclear. El origen de las subunidades en los otros complejos se muestra en la figura 2-4. El complejo II (deshidrogenasa de succinato-oxidorreductasa de ubiquinona), el complejo III (oxidorreductasa de ubiquinona-citocromo c) y el complejo IV (oxidasa de citocromo c) actúan con el complejo I, con la coenzima Q y el citocromo c, para convertir los metabolitos a CO_2 y agua. Los complejos I, III y IV bombean protones (H^+) en el espacio intermembranoso durante esta transferencia de electrones. Los protones fluyen siguiendo su gradiente electroquímico a través del complejo V, la ATP sintasa, la cual aprovecha esta energía para producir ATP.

En el cigoto, las mitocondrias se derivan del óvulo y, por tanto, su herencia es de tipo materno. Esta herencia materna se ha utilizado como un recurso para establecer la vía de evolución de la descendencia. La mitocondria tiene un sistema de reparación de DNA ineficaz y la tasa de mutación para el DNA mitocondrial es de casi 10 veces la tasa para el DNA nuclear. Gran número de enfermedades relativamente poco frecuentes se han rastreado hasta llegar a mutaciones en el DNA mitocondrial. Éstas incluyen la mayor parte de los trastornos hísticos con altas tasas metabólicas en las cuales hay alteraciones en la producción de energía como consecuencia de las anomalías en la generación de ATP, así como otros trastornos **(recuadro clínico 2-1)**.

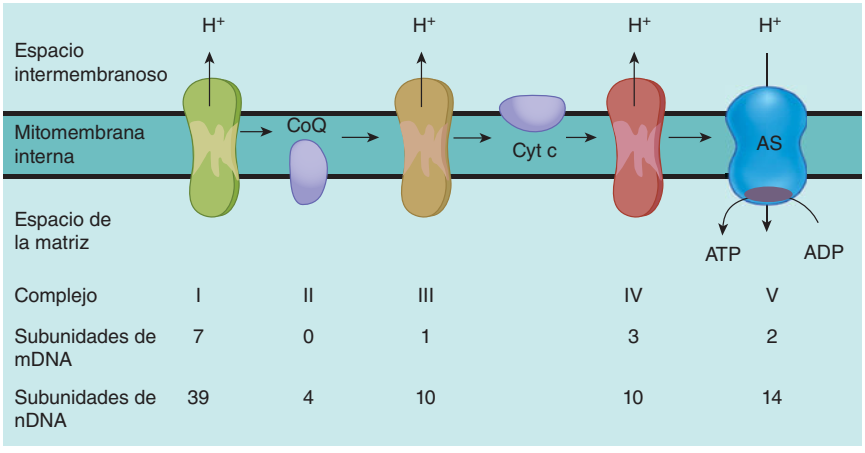


FIGURA 2-4 Componentes de la fosforilación oxidativa en la mitocondria y sus orígenes. Los complejos enzimáticos del I al IV convierten los fragmentos metabólicos de dos carbonos a dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O) con bombeo de los protones (H^+) al espacio intermembranoso. Las proteínas difunden de nuevo al espacio de la matriz a través del complejo V, ATP sintasa (AS), en el cual el difosfato de adenosina (ADP) se convierte en ATP. Los complejos enzimáticos están constituidos por subunidades codificadas por DNA mitocondrial (mDNA) y ácido desoxirribonucleico nuclear (nDNA) y en la figura se muestra la contribución de cada DNA a los complejos.

RECUADRO CLÍNICO 2-1

Enfermedades propias de la mitocondria

Las enfermedades mitocondriales comprenden al menos 40 trastornos heterogéneos que se relacionan con un mal funcionamiento mitocondrial. Tales trastornos surgen después de mutaciones hereditarias o espontáneas en el DNA mitocondrial o nuclear que originan alteraciones funcionales de las proteínas mitocondriales (o RNA). Dependiendo de la célula efectora, de los tejidos afectados o de ambos elementos, entre los síntomas que surgen por las enfermedades de esta categoría están alteraciones del control motor y de la fuerza muscular, trastornos gastrointestinales, alteraciones del desarrollo, diabetes, convulsiones, trastornos visuales o auditivos, acidosis láctica, retraso del crecimiento, susceptibilidad a infecciones o enfermedades de corazón, hígado y vías respiratorias. Se cuenta con datos de isoformas histoespecíficas de proteínas mitocondriales, pero las mutaciones en estas últimas no explican del todo los perfiles extraordinariamente variables, o los sistemas y órganos "específicos" en que aparecen las enfermedades de la mitocondria.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Ante la diversidad de tipos de enfermedades y la importancia global de la mitocondria en la producción de energía no es de sorprender que no se cuente con un método terapéutico para las enfermedades mitocondriales y sólo sea factible el tratamiento sintomático. Por ejemplo, en algunas miopatías mitocondriales (p. ej., enfermedades mitocondriales que se manifiestan en la función neuromuscular), la fisioterapia es útil para ampliar el arco de movimiento de músculos y mejorar la destreza.

LISOSOMAS

En el citoplasma de la célula, se observan estructuras irregulares rodeadas por una membrana. El interior de estas estructuras, denominadas **lisosomas** es más ácido que el resto del citoplasma y el material externo, como las bacterias que sufrieron endocitosis y los componentes celulares desgastados que se digieren dentro de aquéllos. El interior se mantiene con pH ácido por la actividad de la **bomba de protones** o H^+**, adenosina trifosfatasa** (**ATPasa**). Esta proteína integral de membrana utiliza la energía del ATP para desplazar protones del citosol en contra de su gradiente electroquímico y conservar la acidez relativa de los lisosomas, cercana a un pH de 5.0. Los lisosomas pueden contener más de 40 tipos de enzimas hidrolíticas, algunas de las cuales se enumeran en el **cuadro 2-1**. No es de sorprender que todas estas enzimas sean hidrolasas ácidas, cuya función es mejor en el pH ácido que se encuentra en el compartimiento lisosómico. Ésta quizá sea una característica de seguridad para la célula; si los lisosomas se rompen y liberan su contenido, las enzimas no serían eficaces a un pH citosólico casi neutro 7.2 y, por tanto, no podrían digerir las enzimas citosólicas con las que pudieran tener contacto. Las enfermedades relacionadas con disfunción lisosómica se revisan en el **recuadro clínico 2-2**.

CUADRO 2-1 Algunas de las enzimas que se encuentran en lisosomas y los componentes celulares que constituyen su sustrato

Enzima	Sustrato
Ribonucleasa	RNA
Desoxirribonucleasa	DNA
Fosfatasa	Ésteres de fosfato
Gucosidasas	Carbohidratos complejos; glucósidos y polisacáridos
Arilsulfatasas	Ésteres de sulfato
Colagenasas	Colágenas
Catepsinas	Proteínas

RECUADRO CLÍNICO 2-2

Enfermedades lisosómicas

Cuando una enzima lisosómica está ausente por mecanismos congénitos, los lisosomas se ingurgitan con el material que ella normalmente degrada, situación que culmina en alguna de las enfermedades lisosómicas (llamadas también por depósito lisosómico). En la actualidad se han identificado más de 50 enfermedades de ese tipo. Por ejemplo, la enfermedad de Fabry es causada por deficiencia de α-galactosidasa; la de Gaucher por deficiencia de la β-galactocerebrosidasa y la de Tay-Sachs, que ocasiona retraso mental y ceguera, es producida por la pérdida de la hexosaminidasa A, enzima lisosómica que cataliza la biodegradación de gangliósidos (derivados de ácidos grasos). Las enfermedades individuales de esta categoría son raras pero son graves y a veces letales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Se han identificado muchos trastornos lisosómicos, razón por la cual varían enormemente los tratamientos y no hay "cura" definitiva en el caso de muchas de estas enfermedades. Gran parte de la atención clínica se orienta a atender y corregir síntomas de cada trastorno específico. La reposición enzimática ha sido eficaz en algunas enfermedades de esta categoría, que incluyen las enfermedades de Gaucher y Fabry. Sin embargo, no se ha definido en forma cabal su eficacia a largo plazo y los efectos hísticos específicos de muchos de los tratamientos del tipo mencionado. Otras estrategias recientes incluyen el trasplante de médula ósea o de blastocitos. También en este caso se requieren avances médicos para combatir este grupo de enfermedades.

PEROXISOMAS

Estos tienen un diámetro de 0.5 μm, se encuentran rodeados por una membrana y contienen enzimas que pueden producir H_2O_2 (**oxidasas**) o desdoblamiento (**catalasas**). Las proteínas se dirigen al peroxisoma por secuencia de señales única con la ayuda de proteínas chaperonas, las **peroxinas**. La membrana del peroxisoma contiene varias proteínas específicas para peroxisomas que participan en el transporte de sustancias hacia el interior y el exterior de la matriz del peroxisoma. La matriz contiene más de 40 enzimas que trabajan en conjunto con las que se encuentran fuera del peroxisoma con la función de catalizar diversas reacciones anabólicas y catabólicas (p. ej., desdoblamiento de lípidos). Los peroxisomas pueden formarse por la gemación del retículo endoplásmico o mediante división. Varios compuestos sintéticos en apariencia originan proliferación de los peroxisomas al actuar sobre los receptores en el núcleo celular. Estos **receptores activados de la proliferación del peroxisoma** (**PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptors***) son miembros de la superfamilia de receptores nucleares. Cuando se activan, se unen al ácido desoxirribonucleico y generan cambios en la producción de ácido ribonucleico mensajero (mRNA). Los efectos conocidos de los receptores activados de la proliferación del peroxisoma son amplios y pueden afectar la mayor parte de los tejidos y los órganos.

CITOESQUELETO

Todas las células tienen un **citoesqueleto**, un sistema de fibras que mantiene la estructura de la célula al tiempo que hace posible cambiar su forma, así como el movimiento. El citoesqueleto está constituido sobre todo por **microtúbulos, filamentos intermedios** y **microfilamentos** (fig. 2-5), junto con proteínas que las anclan y las conservan unidas. Además, las proteínas y los organelos se desplazan a lo largo de microtúbulos y microfilamentos de una a otra parte de la célula, impulsados por motores moleculares.

Los **microtúbulos** (figs. 2-5 y 2-6) son estructuras largas, huecas, con paredes de 5 nm que rodean una cavidad de 15 nm de diámetro. Están constituidos por dos subunidades de proteínas globulares: tubulina α y β. Una tercera subunidad, tubulina γ, se relaciona con la producción de microtúbulos por los centrosomas. Las subunidades α y β forman heterodímeros que se agregan para

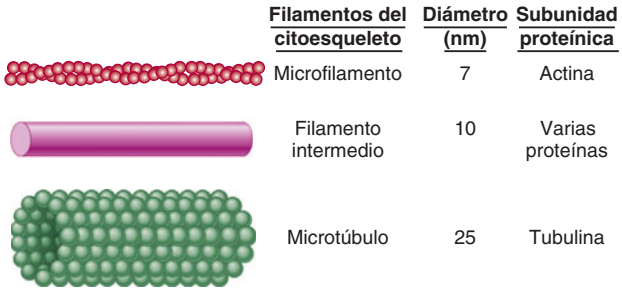


FIGURA 2-5 Elementos del citoesqueleto celular. Las imágenes muestran los principales elementos del citoesqueleto en el lado izquierdo, los diámetros aproximados y subunidades proteínicas de estos elementos se listan como comparación. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2008.)

constituir tubos largos formados por anillos apilados y cada anillo, por lo regular, contiene 13 subunidades. Los túbulos interactúan con (GTP) para facilitar su formación. Tal vez se añadan subunidades de microtúbulos en ambos extremos, pero aquéllos son polares y el ensamblaje predomina en el extremo positivo, mientras que en el extremo negativo es preponderante el desacoplamiento. Ambos procesos aparecen de manera simultánea *in vitro*. El crecimiento de los microtúbulos es sensible a la temperatura (se favorece el desacoplamiento en situaciones de temperaturas bajas) y está supeditado al control de diversos factores celulares que pueden interactuar de manera directa con los microtúbulos en la célula.

Por el ensamblaje y el desacoplamiento constantes, los microtúbulos son porciones dinámicas del esqueleto celular. Estos proporcionan la guía sobre la cual moléculas diferentes desplazan vesículas, organelos, gránulos secretores y mitocondrias de una parte de la célula a otra. Asimismo, forman los husos sobre los que se desplazan los cromosomas durante la mitosis. La carga puede ser transportada en ambos sentidos a lo largo de los microtúbulos.

Hay fármacos disponibles que alteran la función celular mediante la interacción con los microtúbulos. Se evita el ensamblaje de estos últimos por medio de la actividad de la colquicina y la vinblastina. El **paclitaxel** es un fármaco antineoplásico que se une a los

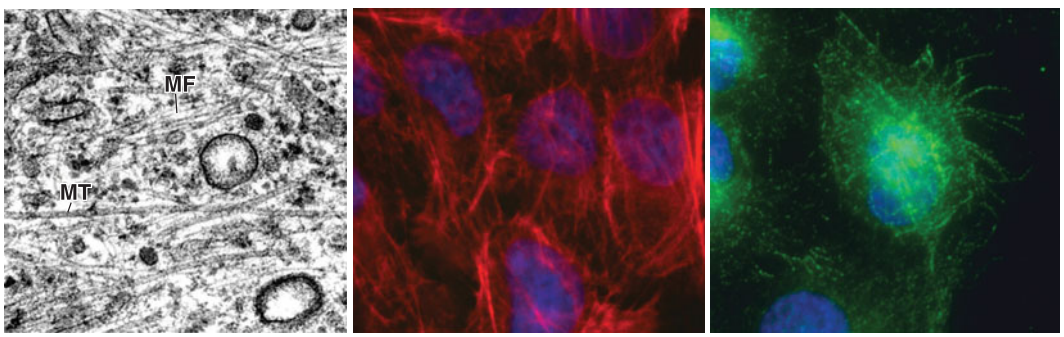


FIGURA 2-6 Microfilamentos y microtúbulos. La micrografía electrónica (**izquierda**) del citoplasma de un fibroblasto muestra filamentos de actina (MF) y microtúbulos (MT). Micrografía de fluorescencia de las células del epitelio respiratorio que muestran microfilamentos de actina teñidos con faloidina (**imagen central**) y microtúbulos que se observan por medio de anticuerpos contra tubulina β (**derecha**). Ambas micrografías de fluorescencia fueron coloreadas, además, con colorante de Hoechst (azul) para visualizar el núcleo. Nótense las diferencias en la estructura del citoesqueleto. (Micrografía electrónica 70 usada con autorización de E. Katchburian; micrografías fluorescentes usadas con autorización de Stephanie Manberg.)

microtúbulos y los torna estables, de modo que los organelos no puedan desplazarse; no se forman los husos mitóticos y las células mueren.

Los **filamentos intermedios** (fig. 2-5) tienen 8 a 14 nm de diámetro y están constituidos por varias subunidades. Algunos de estos filamentos conectan la membrana nuclear con la membrana celular. Forman un andamiaje flexible para la célula y ayudan en la resistencia a la presión externa. En su ausencia, la célula se rompe con mayor facilidad y cuando son anormales en seres humanos, con frecuencia aparecen ampollas en la piel. Las proteínas que forman filamentos intermedios son específicas para el tipo celular y, por tanto, de manera habitual se emplean como marcadores celulares. Por ejemplo, la vimentina es un filamento intermedio importante en los fibroblastos, en tanto que la citoqueratina se expresa en las células epiteliales.

Los **microfilamentos** (figs. 2-5 y 2-6) son fibras sólidas largas con diámetro de 5 a 9 nm y que están constituidos por **actina**. Aunque esta última se vincula más a menudo con la contracción muscular, está presente en todos los tipos de células. Es la proteína más abundante en las células de mamíferos, conformando en ocasiones hasta 15% de las proteínas totales en la célula. Su estructura está muy conservada; por ejemplo, 88% de la secuencia de aminoácidos en la actina de levaduras y conejos es idéntico. Los filamentos de actina se polimerizan y despolimerizan *in vivo* y con frecuencia se ha observado polimerización en un extremo del filamento en tanto ocurre despolimerización en el otro extremo. El término **filamentos (F) de actina** se refiere a los microfilamentos intactos, en tanto que el término **actina globular (G)** denomina a las subunidades de actina no polimerizada. Las fibras de actina F se unen a varias partes del citoesqueleto y pueden interactuar de modo directo o indirecto con proteínas unidas a la membrana. Dichas fibras alcanzan las puntas de las microvellosidades sobre las células epiteliales de la mucosa intestinal. También hay abundantes lamelipodios que las células exteriorizan cuando se desplazan sobre superficies. Los filamentos de actina interactúan con los receptores de integrina y forman **complejos de adhesión focal**, que actúan como puntos de atracción con la superficie sobre la cual la célula se impulsa. Además, algunos motores moleculares utilizan microfilamentos como puntos de apoyo.

MOTORES MOLECULARES

Los motores moleculares que mueven proteínas, organelos y otras estructuras celulares (los cuales en conjunto se denominan "carga") hacia todas las partes de la célula comprenden las ATPasas de 100 a 500 kDa. Éstas se unen a su carga en un extremo de la molécula y a microtúbulos o a polímeros de actina en el otro extremo, que con frecuencia se refieren como "cabeza". Convierten la energía del ATP en movimiento a lo largo del citoesqueleto, transportando su carga con ellos. Hay tres superfamilias de motores moleculares: **cinesina, dineínas** y **miosina**. Los ejemplos de proteínas individuales de cada superfamilia se muestran en la **figura 2-7**. Es importante notar que hay una variación amplia entre los miembros de la superfamilia, lo cual hace posible la especialización de la función (p. ej., elección de la carga, tipo de filamento del citoesqueleto, dirección del movimiento o combinaciones de estas funciones).

La forma convencional de la **cinesina** corresponde a una molécula de doble cabeza que tiende a desplazar su carga hacia el "extremo positivo" de los microtúbulos. Un extremo se une al microtúbulo y más tarde dobla su cuello, mientras otra cabeza se balancea hacia adelante y se une, con lo cual genera un movimiento casi continuo. Algunas cinesinas se relacionan con la mitosis y la meiosis; otras realizan diferentes funciones, que incluyen, en algunos casos, el desplazamiento de la carga al "extremo negativo" de los microtúbulos. Las **dineínas** poseen dos cabezas, con sus cuellos embebidos en un complejo de proteínas. Las **dineínas citoplásmicas** tienen una función similar a la de la cinesina convencional, excepto que tienden a desplazar las partículas y las membranas hacia el extremo negativo de los microtúbulos. Las múltiples formas de **miosina** en el organismo se dividen en 18 clases. Las cabezas de las moléculas de miosina se unen a la actina y

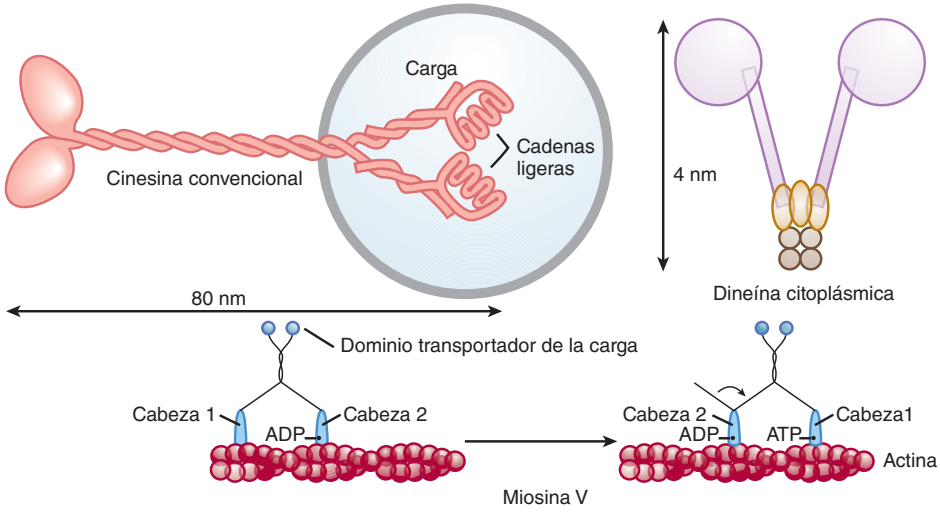


FIGURA 2-7 Tres ejemplos de motores moleculares. Las cinesinas convencionales se observan unidas a la carga, en este caso un organelo unido a la membrana (azul claro). Se muestra la dineína citoplásmica aislada. Se muestran la miosina V y su capacidad para "caminar" a lo largo de un microfilamento en una secuencia de dos partes. Nótese que las "cabezas" de cada uno de los motores hidroliza ATP y usa la energía para producir movimiento.

producen movimiento por curvado de sus regiones del cuello (miosina II) o se desplaza a lo largo de los microfilamentos, una cabeza después de otra (miosina V). De este modo, ellas realizan funciones tan diversas como la contracción muscular y la migración celular.

CENTROSOMAS

En el citoplasma de células animales eucariotas, cerca del núcleo se encuentra el **centrosoma**, que está constituido por dos **centriolos** y **material pericentriolar** amorfo circundante. Los centriolos son cilindros cortos dispuestos de modo tal que forman ángulos rectos uno respecto del otro. Los microtúbulos transcurren en sentido longitudinal en grupos de tres en las paredes de cada centriolo (fig. 2-1). Ninguno de estos tripletes se halla espaciado a intervalos regulares alrededor de la circunferencia.

Los centrosomas son **centros organizadores de microtúbulos (MTOC, *microtubule-organizing centers*)** que contienen tubulina γ en el material pericentriolar. Cuando una célula se divide, los centrosomas se duplican a sí mismos y los pares se separan hacia los polos del huso mitótico; aquéllos son estructuras que permiten supervisar las etapas de la división celular. En las células multinucleadas, se encuentra un centrosoma cerca de cada núcleo.

CILIOS

Los **cilios** son proyecciones celulares especializadas utilizadas por los microorganismos unicelulares para impulsarse a través de líquido y por organismos multicelulares, para mover el moco y otras sustancias sobre la superficie de los epitelios. Como aspecto adicional, prácticamente todas las células del organismo humano contienen un cilio primario que nace de la superficie y que tiene como función servir como organelo sensitivo que recibe señales mecánicas y químicas de otras células y del entorno. Desde el punto de vista funcional, los cilios son indistintos de los flagelos de los espermatozoides eucariotas. En el interior del cilio, se observa un **axonema** que incluye una disposición singular de nueve dobletes de microtúbulos externos y de dos microtúbulos internos (disposición "9 + 2"). A lo largo de este citoesqueleto, se encuentra **dineína axonémica**. Las interacciones coordinadas entre timina y microtúbulos en el interior del axonema constituyen la base para el movimiento ciliar y de los espermatozoides. En la base del axonema, en su interior, se halla el **cuerpo basal**. Este posee nueve tripletes de microtúbulos circunferenciales, similar a un centriolo y hay indicios de que los cuerpos basales y los centriolos se convierten uno en otro. Al haber disfunción de los cilios aparecen enfermedades y trastornos de diversa índole **(recuadro clínico 2-3)**.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

Las células se unen a la lámina basal y una con otra por acción de las **moléculas de adhesión celular (CAM, *cell adhesion molecules*)**, las cuales son parte prominente de las conexiones intercelulares descritas más adelante. Se descubrió que las funciones únicas estructurales y de señalización de estas proteínas de adhesión son importantes en el desarrollo embrionario y la formación del sistema nervioso y otros tejidos, para mantener los tejidos unidos en los adultos; en la inflamación y cicatrización de heridas; y en las metástasis tumorales. Muchas moléculas de adhesión celular atraviesan la membrana celular y se anclan al citoesqueleto en el interior de la célula. Algunas se unen a moléculas similares que se encuentran en otras células (unión homofílica), en tanto otras se vinculan con moléculas diferentes (unión heterófila). Muchas se unen a **lamininas**, una familia de moléculas con forma de cruz y múltiples dominios de receptor en la matriz extracelular.

La nomenclatura de las moléculas de adhesión celular es un tanto complicada, en parte porque es un campo de rápido crecimiento y por el uso amplio de acrónimos, al igual que en otras áreas de la biología moderna. Sin embargo, las moléculas de adhesión celular pueden dividirse en cuatro familias amplias: 1) **integrinas**, heterodímeros unidos a varios receptores; 2) moléculas de adhesión de la **superfamilia IgG** de las inmunoglobulinas; 3) **caderinas**, moléculas dependientes de Ca^{2+} que median la adhesión celular por reacciones hemofílicas y 4) **selectinas**, que muestran dominios similares a los de la lectina, que se fijan a los carbohidratos. Las funciones específicas de algunas de estas moléculas se revisan en otros capítulos.

Las moléculas de adhesión celular fijan células con otras células vecinas y también transmiten señales hacia el interior y el exterior de la célula. Por ejemplo, las células que pierden su contacto con la

RECUADRO CLÍNICO 2-3

Enfermedades de origen ciliar

El término **discinesia ciliar primaria** se usa para señalar a un grupo de enfermedades hereditarias que limitan la estructura, la función o ambas, de los cilios. Desde hace mucho se han identificado los trastornos que se originan de disfunción ciliar, en las vías respiratorias; las alteraciones de la función mencionada en dichos órganos lentifican el mecanismo de limpieza ascendente mucociliar y originan obstrucción de las vías respiratorias y una mayor frecuencia de infecciones. Se sabe con detalle que la disregulación de la función ciliar de los espermatozoides origina la pérdida de su motilidad y con ello infertilidad. Se ha demostrado que los defectos en la función o estructura de los cilios primarios trascienden en la función de muy diversos órganos o tejidos. Como cabría esperar, las enfermedades en cuestión tienen un cuadro inicial muy heterogéneo, lo cual se debe en gran parte a los tejidos afectados; comprenden retraso mental, ceguera retiniana, obesidad, nefropatía poliquística, fibrosis hepática, ataxia y algunas formas de cáncer.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La intensidad de los trastornos de origen ciliar varía ampliamente, lo cual también ocurre con los tratamientos orientados a órganos individuales. Las medidas para tratar la discinesia ciliar en las vías respiratorias se orientan a conservar permeables estas últimas y sin infecciones. Las medidas incluyen el lavado y aspiración sistemática de cavidades sinusales y conductos auditivos y el uso irrestricto de antibióticos. También se utilizan comúnmente otros esquemas que impiden la obstrucción de las vías respiratorias (como broncodilatadores, mucolíticos y corticoesteroides).

matriz extracelular a través de las integrinas, poseen una tasa más alta de apoptosis en comparación con las células que se hallan fijas; las interacciones entre las integrinas y el citoesqueleto participan en el movimiento celular.

CONEXIONES INTERCELULARES

En general, las uniones intercelulares formadas entre las células en los tejidos pueden dividirse en dos grupos: uniones que fijan células entre sí y con los tejidos circundantes y uniones que permiten la transferencia de iones y otras moléculas de una célula a otra. Los tipos de uniones que mantienen juntas a las células y proporcionan fuerza y estabilidad a éstas incluyen las **uniones estrechas**, también conocida como **zónula de oclusión** (fig. 2-8). El **desmosoma** y la **zónula de adherencia** también ayudan a conservar las células unidas; en cambio, el **hemidesmosoma** y las **adherencias focales** unen a las células con sus láminas basales. Las **uniones intercelulares comunicantes** forman un "conducto" citoplásmico para la difusión de moléculas pequeñas (menores de 1 000 Da) entre dos células vecinas.

Por lo regular, las uniones estrechas se hallan rodeadas por bordes apicales de células en epitelios, como la mucosa intestinal, las paredes de los túbulos renales y el plexo coroideo. Tales uniones son importantes para la función de barrera endotelial, las cuales están constituidas por crestas que se adhieren con fuerza en la unión celular, con lo cual casi obliteran el espacio entre las células. Hay tres familias principales de proteínas transmembrana que contribuyen a las uniones estrechas: **ocludina, moléculas de adhesión de la unión (JAM, *junctional adhesion molecules*)** y **claudinas**, así como varias proteínas más que interactúan en el lado del citosol. Las uniones estrechas permiten el paso de algunos iones y solutos entre células adyacentes (**vía paracelular**) y el grado de la "fuga" varía según sea la parte de la proteína que participe en la formación de la unión estrecha. El flujo extracelular de iones y solutos a través del epitelio en estas uniones constituye una parte significativa del flujo total de iones y solutos. Además, las uniones estrechas evitan el movimiento de proteínas en el plano de la membrana, lo cual ayuda a preservar la distribución diferente de los transportadores y los conductos, en las membranas celulares apical y basolateral que hacen posible el transporte a través del epitelio.

En las células epiteliales, cada zónula adherente suele ser una estructura continua en el lado basal de la zónula de oclusión y éste es el principal sitio de unión de los microfilamentos intracelulares; la zónula adherente contiene caderinas.

Los desmosomas corresponden a placas que se caracterizan por aposición estrecha de las membranas de dos células adyacentes. Unidos al área engrosada en cada célula, se encuentran los filamentos intermedios, algunos de los cuales transcurren en dirección paralela con la membrana y otros tienen una disposición radial, alejándose de ella. Entre los engrosamientos de la membrana, el espacio intercelular contiene material filamentoso que incluye caderinas y porciones extracelulares de otras proteínas transmembrana.

Los hemidesmosomas presentan un aspecto similar a una placa de adhesión que une a las células con la lámina basal subyacente y que están conectados con los filamentos intermedios intracelulares. Sin embargo, contienen integrinas más que caderinas. La adhesión focal también une las células a sus láminas basales. Como se mencionó, son estructuras lábiles relacionadas con filamentos de actina en el interior de la célula y que desempeñan una función importante en el movimiento celular.

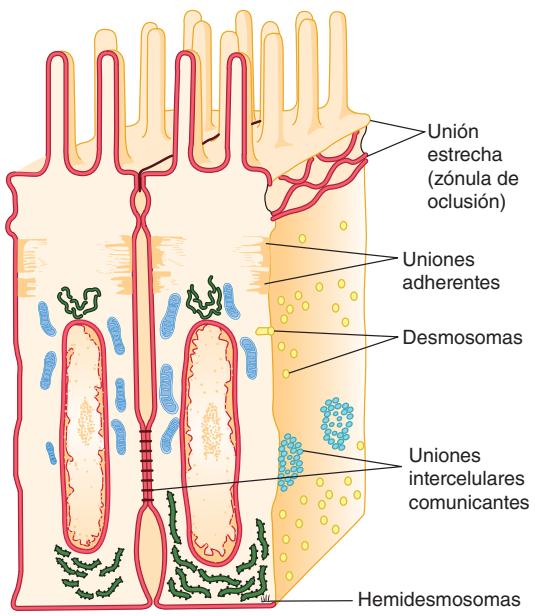


FIGURA 2-8 Uniones intracelulares en la mucosa del intestino delgado. Se muestran las uniones estrechas (zónula de oclusión), uniones adherentes, desmosomas, uniones intercelulares comunicantes y hemidesmosomas en sus posiciones relativas en una célula epitelial polarizada.

UNIONES COMUNICANTES

El espacio intercelular mide hasta 4 nm en las uniones comunicantes. Aquí, las unidades llamadas **conexones** en la membrana de cada célula se alinean unas con otras para formar la unión comunicante dodecamérica (fig. 2-9). Cada conexón está formada por seis subunidades proteínicas llamadas **conexinas**. Estas rodean un conducto que, cuando se alinea con el conducto en el conexón correspondiente en la célula adyacente, permite que las sustancias pasen entre las células sin que entren al líquido extracelular (ECF, ***extracellular fluid***). Se calcula que el diámetro del poro del conducto mide entre 0.8 y 1.4 nm, lo que permite el paso de iones, azúcares, aminoácidos y otros solutos con peso molecular de hasta 1 000 Da. Las uniones estrechas favorecen la propagación rápida de la actividad eléctrica de una célula a otra, así como el intercambio de varios mensajeros químicos. Sin embargo, las uniones intercelulares comunicantes no son conductos pasivos, inespecíficos. Al menos 20 genes diferentes codifican conexinas en seres humanos y la mutación en tales genes conduce a enfermedades muy selectivas en cuanto a los tejidos afectados y el tipo de comunicación generado entre las células (recuadro clínico 2-4). Los experimentos en ratones con deleción de una conexina particular mediante manipulación génica o sustitución con una conexina diferente, confirman que las subunidades particulares de conexinas que participan en la producción de conexonas, determinan su permeabilidad y selectividad. Es importante destacar que las conexiones también sirven de conducto para el paso regulado de moléculas pequeñas entre el citoplasma y el líquido extracelular. Tal desplazamiento permite que surjan vías adicionales de señales entre las células y el tejido en ambos sentidos.

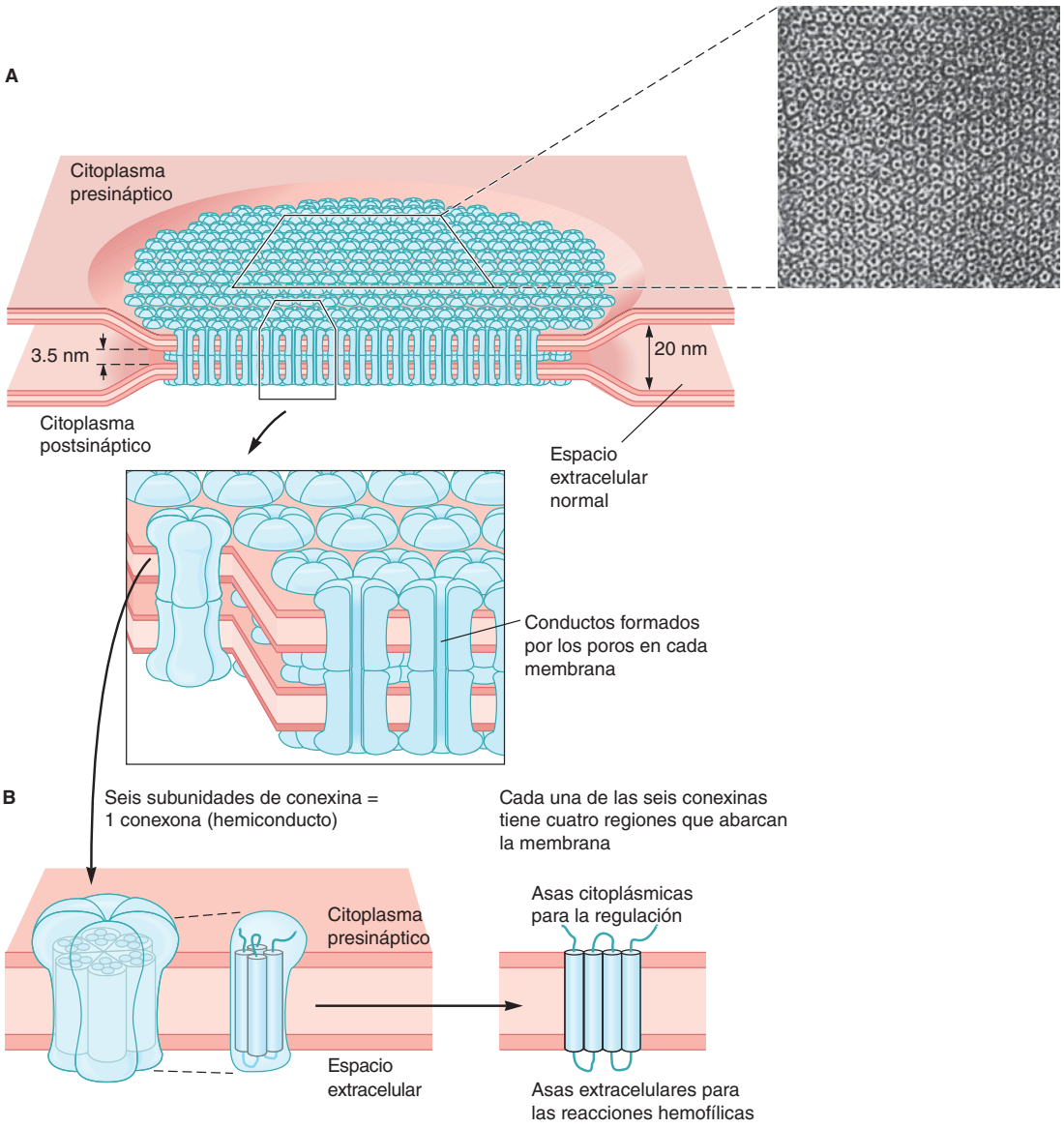


FIGURA 2-9 Uniones intercelulares comunicantes que vinculan al citoplasma de dos células. A) se muestra una placa de uniones intercelulares comunicantes o varias uniones intercomunicantes individuales que forman poros entre las células, lo cual permite la transferencia de moléculas pequeñas. En el recuadro, se observa una micrografía electrónica de hígado de rata (N. Gilula). **B)** Ilustración topográfica de las conexonas individuales y las correspondientes a seis unidades de proteína conexina que atraviesan la membrana. Obsérvese que cada conexina cruza la membrana en cuatro ocasiones. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ [editors]: *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2013.)

NÚCLEO Y ESTRUCTURAS RELACIONADAS

En toda célula eucariota con capacidad para dividirse, se observa un núcleo. El núcleo está constituido en gran medida por **cromosomas**, estructuras que se encuentran en el interior del núcleo y que portan la información genética completa para todas las especies herederas, así como las características individuales del animal. Con la excepción de las células germinativas, los cromosomas se presentan en pares, originalmente uno proveniente de cada padre. Cada cromosoma está constituido por una molécula gigante de **ácido desoxirribonucleico**. Una tira de este último tiene casi 2 m de longitud, pero se acomoda en el núcleo gracias a los plegamientos a intervalos alrededor de un centro de proteínas de histona para dar origen a un **nucleosoma**. Hay casi 25 millones de nucleosomas en cada núcleo. La estructura de los cromosomas se ha vinculado con "un collar de cuentas". Las cuentas son los nucleosomas y el DNA entre ellas es la cuerda. La totalidad del complejo de DNA y las proteínas se denomina **cromatina**. Durante la división celular, el enrollamiento en las histonas se hace más laxo, tal vez por acetilación de las histonas y se tornan visibles los pares

RECUADRO CLÍNICO 2-4

Participación de las conexinas en las enfermedades

Hay mucha información sobre las funciones *in vivo* de las conexinas, derivadas del trabajo en ratones con bloqueo de conexina y el análisis de mutaciones en las conexinas humanas. Los genes desactivados de ratones señalaron que las deleciones de la conexina ocasionaban defectos electrofisiológicos en el corazón y la predisposición a que se produjera la muerte repentina de origen cardiaco, esterilidad de la hembra, desarrollo óseo anormal, crecimiento anormal del hígado, cataratas, anacusia y otras anomalías más. Los datos obtenidos de los estudios en cuestión y otros más han permitido identificar algunas mutaciones de conexinas que, según expertos, son las que explican casi 20 enfermedades diferentes de seres humanos, comprenden algunas dermatosis como el síndrome de Clouston [un defecto en la conexina 30 (Cx30)] y la eritroqueratodermia variable (Cx30.3 y Cx31); la sordera hereditaria (Cx26, Cx30 y Cx31); predisposición a la epilepsia mioclónica (Cx36), predisposición a la arterioesclerosis (Cx37); cataratas (Cx46 y Cx50); fibrilación auricular idiopática (Cx40) y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X (Cx32). Un aspecto interesante es que cada uno de los tejidos "generadores" de las enfermedades contiene otras conexinas que no compensan del todo la pérdida de las indispensables en el desarrollo y génesis de enfermedades. Un terreno de investigación acelerada es el que intenta esclarecer la forma en que conexinas individuales alteran la fisiología celular para contribuir a la aparición de las enfermedades mencionadas y otras más en seres humanos.

de cromosomas, pero entre las divisiones celulares solo se observa cromatina agrupada en el núcleo. La unidad final de herencia corresponde a los **genes** en los cromosomas. Como se revisó en el capítulo 1, cada gen es una porción de molécula del DNA.

El núcleo de la mayor parte de las células contiene un **nucléolo** (fig. 2-1), una acumulación de gránulos ricos en **ácido ribonucleico (RNA)**. En algunas células, el núcleo contiene varias de estas estructuras. El nucléolo es más prominente y numeroso en las células en crecimiento. Aquél es sitio de síntesis de ribosomas, las estructuras en el citoplasma en las cuales se sintetizan las proteínas.

El interior del núcleo tiene un esqueleto de filamentos finos que se encuentran unidos a la **membrana nuclear** o **envoltura** (fig. 2-1), la cual rodea el núcleo. Esta es una membrana doble y los espacios entre los pliegues se denominan **cisternas perinucleares**. La membrana es permeable sólo a las moléculas pequeñas. No obstante, contiene **complejos de poros nucleares**. Cada complejo tiene ocho repeticiones simétricas y está constituido por casi 100 proteínas organizadas para formar un conducto a través del cual ocurre el transporte de proteínas y de mRNA. Se conocen muchas vías de transporte e innumerables proteínas participan en ellas, entre otras las **importinas** y **exportinas**, que se han identificado y definido. Gran parte de la investigación presente se centra en el transporte hacia el interior y el exterior del núcleo y, en un futuro cercano, se logrará una mejor comprensión de este proceso.

RETÍCULO ENDOPLÁSMICO

El **retículo endoplásmico** es una serie compleja de túbulos en el citoplasma de la célula (fig. 2-1; fig. 2-10 y fig. 2-11). La extremidad interna de su membrana tiene continuidad con un segmento de la membrana nuclear, de forma que, en efecto, esta parte de la membrana nuclear es una cisterna de retículo endoplásmico. Las paredes tubulares se encuentran constituidas por membrana. En el **retículo endoplásmico rugoso** o **granuloso**, los ribosomas se hallan unidos al extremo citoplásmico de la membrana, en tanto el **retículo endoplásmico liso** o **agranular** carece de ribosomas. En el citoplasma, se observan ribosomas libres. El retículo endoplásmico rugoso participa en la síntesis de proteínas y en el plegamiento inicial de cadenas

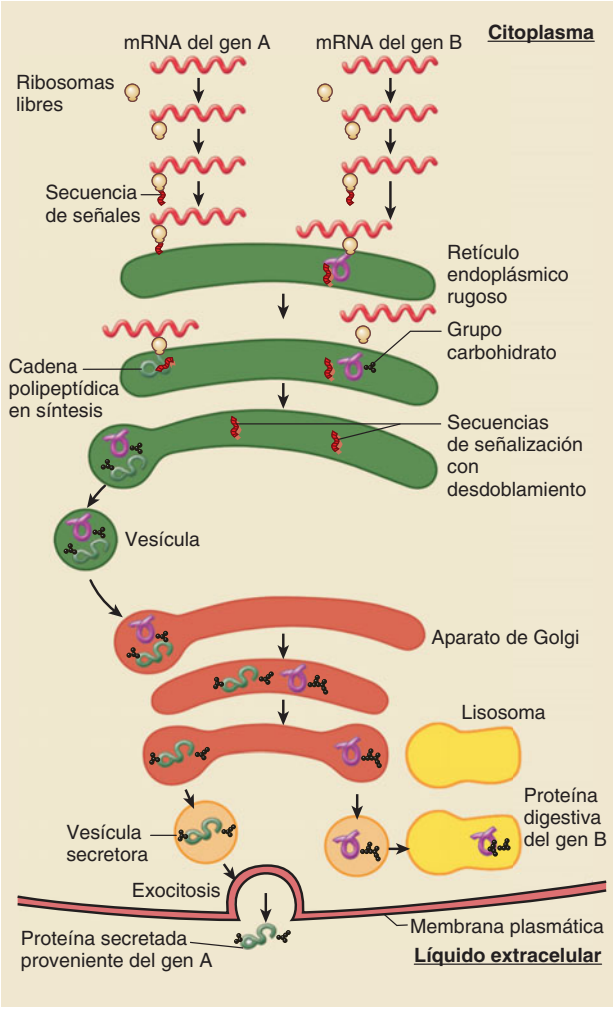


FIGURA 2-10 Retículo endoplásmico rugoso y traducción de proteínas. El ácido ribonucleico mensajero (mRNA) y los ribosomas se ponen en contacto en el citosol para la traducción. Las proteínas que tienen los péptidos de señalización apropiados inician la traducción y más tarde se vinculan en el retículo endoplásmico (ER) para completar la producción. Los ribosomas son los que dan el aspecto "rugoso" al retículo endoplásmico. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2008.)

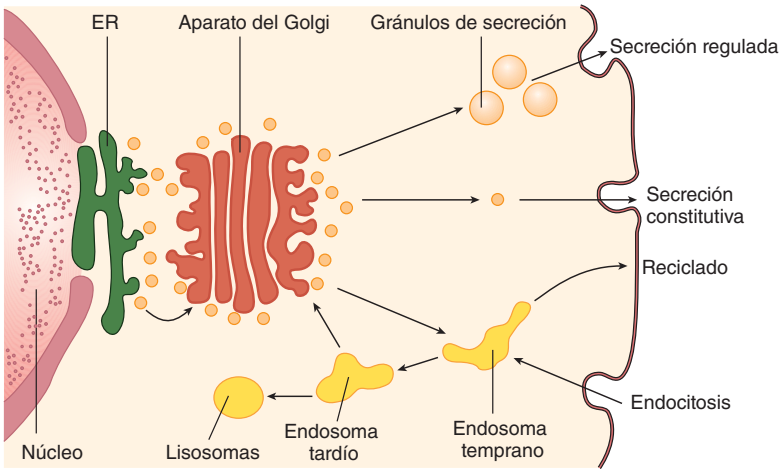


FIGURA 2-11 Estructuras celulares que participan en el procesamiento de proteínas. Se muestran estructuras participantes en el procesamiento de proteínas, desde la transcripción hasta la secreción. Véase el texto para conocer los detalles.

polipeptídicas mediante la formación de puentes de disulfuro. El retículo endoplásmico liso es el sitio de síntesis de esteroides en las células que producen dichas hormonas y corresponde al lugar donde ocurre la desintoxicación en algunas células. El retículo sarcoplásmico es un retículo endoplásmico modificado que desempeña una función importante en los músculos estriado y cardiaco. En particular, el retículo endoplásmico o sarcoplásmico puede secuestrar iones de Ca^{2+} y permite la liberación de moléculas de señalización en el citosol.

RIBOSOMAS

Estas estructuras en las células eucariotas miden casi 22 por 32 nm. Cada ribosoma está formado por una subunidad grande y una pequeña, las cuales, con base en la tasa de sedimentación durante la ultracentrifugación, reciben el nombre de subunidades 60S y 40S. Los ribosomas son estructuras complejas que contienen muchas proteínas diferentes y al menos tres RNA ribosómicos. Son sitios de síntesis proteínica. Los ribosomas que se unen al retículo endoplásmico sintetizan todas las proteínas transmembrana, la mayor parte de las proteínas secretadas y casi todas las proteínas que se almacenan en el aparato de Golgi, lisosomas y endosomas. Estas proteínas casi siempre tienen una **señal peptídica** hidrófoba en un extremo (fig. 2-10). Las cadenas polipeptídicas que forman estas proteínas son exteriorizadas hacia el retículo endoplásmico. Los ribosomas libres sintetizan proteínas citoplásmicas, como la hemoglobina y las proteínas halladas en los peroxisomas y las mitocondrias.

APARATO DE GOLGI Y DESPLAZAMIENTO DE VESÍCULAS

El aparato de Golgi es un cúmulo de cavidades (cisternas) rodeadas por membrana, dispuestas de manera similar a una pila de monedas (fig. 2-1). Todas las células eucariotas cuentan con uno o más aparatos de Golgi, casi siempre cerca del núcleo. Gran parte de la organización del aparato de Golgi se dirige a la glucosilación apropiada de proteínas y lípidos. Se conocen más de 200 enzimas que funcionan para añadir, retirar o modificar carbohidratos de las proteínas y los lípidos en el aparato de Golgi.

Este último es una estructura polarizada, con lados *cis* y *trans* (figs. 2-1; 2-10; 2-11). Las vesículas membranosas contienen proteínas de síntesis reciente, originadas en el retículo endoplásmico rugoso y se fusionan con las cisternas en el lado *cis* del aparato. Las proteínas pasan a través de otras vesículas hacia la cisterna media y, por último, hacia el lado *trans*, de donde pasan hacia el citoplasma. Del lado *trans* del aparato de Golgi, las vesículas son transportadas hacia los lisosomas y hacia el exterior de la célula a través de vías constitutivas y no constitutivas; en ambos métodos, participa la **exocitosis**. Por el contrario, las vesículas son captadas de la membrana celular por **endocitosis** y pasan a los endosomas, donde son recicladas.

El tránsito vesicular en el aparato de Golgi y entre otros compartimientos membranosos en la célula, es regulado por una combinación de mecanismos comunes junto con procesos especiales que determinan en qué parte de la célula se ubicarán. Una característica prominente es la participación de un grupo de proteínas reguladoras controladas por la unión a GTP o difosfato de guanosina (GDP) (**proteínas G pequeñas**) relacionadas con el ensamblaje y la liberación. Una segunda característica prominente es la presencia de proteínas denominadas **SNARE** (por el factor soluble de unión al receptor sensible a N-etilmaleimida). Los v-SNARE (por **v**esícula) sobre la membrana circular interactúan de manera similar a una "llave y su cerradura" con los t-SNARE (por la primera letra en inglés de "***t**arget*" ["blanco"]. Las vesículas individuales también contienen proteínas o lípidos estructurales en su membrana, las cuales ayudan a dirigir los compartimientos membranosos específicos (p. ej., aparato de Golgi, membrana celular).

CONTROL DE CALIDAD

El proceso que participa en la síntesis, plegamiento y migración de proteínas a diversas partes de la célula es tan complejo, que sorprende la ausencia de más errores y anomalías. Este proceso funciona tan bien por los mecanismos que participan en el "control de

calidad" en cada nivel. El DNA dañado se detecta y repara, o bien, se omite su traducción. Asimismo, se verifican diversos RNA durante el proceso de traducción. Por último, cuando una cadena proteínica se encuentra en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, se detectan y desdoblan las proteínas anómalas en los lisosomas y los proteosomas. El resultado neto es una precisión notable en la producción de proteínas necesarias para la función corporal normal.

APOPTOSIS

Además de la división y el crecimiento bajo control genético, las células pueden morir y ser absorbidas también bajo dicho control. Este proceso se denomina **muerte celular programada** o **apoptosis** (del griego, *apo* "a partir de" más *ptosis* "caída"). Es posible llamarlo "suicidio celular" en el sentido que los propios genes de la célula tienen una participación activa en su desaparición. Debe diferenciarse de la necrosis ("destrucción celular"), en la cual se destruyen células sanas por medio de procesos externos, como la inflamación.

La apoptosis es un proceso muy frecuente durante el desarrollo y en la edad adulta. En el sistema nervioso central se generan grandes cantidades de neuronas, las cuales más tarde mueren durante el proceso de remodelación que ocurre en el curso del desarrollo y la formación de sinapsis. En el sistema inmunitario, la apoptosis elimina clonas inapropiadas de las células inmunitarias y participa en los efectos líticos de los glucocorticoides en los linfocitos. La apoptosis es un factor de importancia en procesos como la eliminación de membranas interdigitales en la vida fetal y la regresión de sistemas de conductos a lo largo del desarrollo sexual en el feto. En adultos, participa en el desprendimiento cíclico del endometrio que produce la menstruación. En el epitelio, las células que pierden sus conexiones con la lámina basal y las células vecinas sufren apoptosis. Esto explica la muerte de los enterocitos, los cuales se desprenden de las puntas de las vellosidades intestinales. Tal vez ocurra apoptosis anómala en las enfermedades autoinmunitarias y neurodegenerativas, así como en el cáncer. Es de interés que la apoptosis se presente en invertebrados, lo cual incluye nematodos e insectos. No obstante, sus mecanismos moleculares son mucho más complejos que en los vertebrados.

Una vía final común para que ocurra apoptosis es la activación de las **caspasas**, un grupo de proteasas de cisteína. A la fecha, se han identificado muchas de éstas en mamíferos; en seres humanos, se han encontrado 11. Tales caspasas se observan en las células en forma de proenzimas inactivas, hasta que son activadas por la maquinaria celular. El resultado neto es la fragmentación de ácido desoxirribonucleico, condensación citoplásmica y de la cromatina y, por último, formación de vesículas en la membrana, con destrucción celular y eliminación de los restos celulares por los fagocitos **(recuadro clínico 2-5)**.

TRANSPORTE A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS CELULARES

Hay varios mecanismos de transporte a través de las membranas celulares. Las vías primarias incluyen exocitosis, endocitosis, movimiento por los conductos iónicos y transportes activos primario y secundario. Cada uno de estos se describe a continuación.

RECUADRO CLÍNICO 2-5

Medicina molecular

Las bases fundamentales de aspectos moleculares de la genética, la regulación de la expresión génica y la síntesis de proteína han brindado frutos en la medicina clínica a una tasa acelerada.

Uno de los primeros logros fue la comprensión de los mecanismos por los cuales los antibióticos ejercen sus efectos. Casi todos actúan al inhibir la síntesis de proteínas en uno de los pasos descritos con anterioridad. Los antivirales actúan de una manera similar; por ejemplo, el aciclovir y ganciclovir actúan al inhibir la DNA polimerasa. Algunos de estos fármacos llevan a cabo sus efectos principales en bacterias, en tanto otros inhiben la síntesis de proteínas en las células de otros animales, lo cual abarca a los mamíferos. Esto hace de los antibióticos un método de gran importancia para la investigación y el tratamiento de las infecciones. Se han identificado anomalías genéticas aisladas que causan más de 600 enfermedades en seres humanos. Muchos de esos trastornos son poco habituales; en cambio, otros son más frecuentes y algunos generan padecimientos graves y, en ocasiones, letales. Ejemplos de estos comprenden la regulación defectuosa de los conductos de cloro en la fibrosis quística y las **repeticiones inestables de trinucleótidos** en varias partes del genoma que causan enfermedad de Huntington, síndrome de cromosoma X frágil y otros trastornos neurológicos. Las anomalías en el DNA mitocondrial también generan enfermedades en seres humanos, como neuropatía óptica hereditaria de Leber y algunas modalidades de miocardiopatía. No es de sorprender que los aspectos genéticos del cáncer probablemente reciban mayor atención a la fecha. Algunos tumores son originados por **oncogenes**, genes que portan las células con cáncer y que causan la aparición de sus efectos malignos. Estos genes se derivan de mutaciones somáticas de **protooncogenes** con relación estrecha, los cuales corresponden a genes normales que controlan el crecimiento. Se han descrito más de 100 oncogenes. Otro grupo de genes produce proteínas que suprimen los tumores y se han descrito más de 10 de estos **genes de supresión tumoral**. El más estudiado de ellos es el gen p53 en el cromosoma humano 17. La proteína de p53 es creada por un gen que desencadena la apoptosis. También constituye un factor de transcripción nuclear que parece incrementar la producción de proteínas de 21 kDa que bloquean dos enzimas del ciclo celular, lo cual hace más lento el ciclo y propicia la reparación de las mutaciones y de otras anomalías en el DNA . El gen p53 se encuentra mutado hasta en 50% de los cánceres de seres humanos, con la generación de proteínas p53 que no reducen la velocidad del ciclo celular y hacen posible la persistencia de otras mutaciones en el ácido desoxirribonucleico. Las mutaciones acumuladas finalmente causan cáncer.

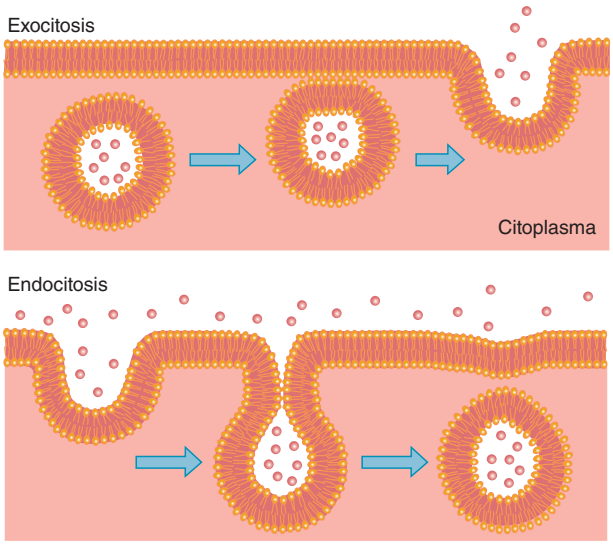


FIGURA 2-12 Exocitosis y endocitosis. Obsérvese que en la exocitosis el lado citoplásmico de las dos membranas se fusiona, en tanto en la endocitosis se fusionan los lados extracelulares.

EXOCITOSIS

Las vesículas que contienen material para eliminar al exterior se dirigen a la membrana celular (fig. 2-11), donde se unen de forma similar a la descrita en el tránsito vesicular entre el aparato de Golgi a través de los mecanismos v-SNARE/t-SNARE. El área de fusión se rompe, se vierte el contenido de la vesícula hacia el exterior y se deja intacta la membrana celular. Este proceso es la **exocitosis** dependiente de Ca^{2+} **(fig. 2-12)**.

Obsérvese que la secreción a partir de la célula ocurre por dos vías (fig. 2-11). En la **vía no constitutiva,** las proteínas provenientes del aparato de Golgi al inicio son introducidas en gránulos de secreción, donde sucede el procesamiento de prohormonas a hormonas maduras antes de la exocitosis. El otro camino, la **vía constitutiva,** abarca el transporte rápido de proteínas a la membrana celular en la modalidad de vesículas, con poco o ningún procesamiento o almacenamiento. En ocasiones, la vía no constitutiva se conoce como **vía regulada**, pero este término es confuso porque la eliminación hacia el exterior de proteínas por la vía constitutiva también se encuentra regulada.

ENDOCITOSIS

Es el proceso inverso a la exocitosis. Hay varios tipos de endocitosis que reciben su nombre con base en el tamaño de las partículas ingeridas, así como por las necesidades reguladoras para un proceso en particular. Dichos tipos incluyen **fagocitosis, pinocitosis, endocitosis mediada por clatrina, captación dependiente de cavéolas** y **endocitosis no relacionada con clatrina-cavéolas.**

La **fagocitosis** ("comer células") es el proceso por el cual las bacterias, el tejido muerto o el material microscópico son englobados por células, como los leucocitos polimorfonucleares de la sangre. El material hace contacto con la membrana celular, que sufre invaginación. El sitio de invaginación se estrecha, dejando el material englobado en una vacuola rodeada por membrana y con la membrana celular intacta. La **pinocitosis** es un proceso similar en el cual las vesículas son de tamaño mucho menor y las sustancias ingeridas se encuentran en solución. La pequeña porción de la membrana que participa en el proceso no debe malinterpretarse, porque una célula que lleva a cabo pinocitosis activa (p. ej., macrófagos) puede ingerir el equivalente a la totalidad de su membrana celular en solo una hora.

La **endocitosis mediada por clatrina** se observa en indentaciones de la membrana en sitios donde se acumula **clatrina**. Esta última es una molécula trirradiada con una región central **(fig. 2-13)**. Conforme progresa la endocitosis, las moléculas de clatrina forman una disposición geométrica que rodea la vesícula endocítica. En el cuello de la vesícula, participa la proteína transportadora de GTP **dinamina**, ya sea de manera directa o indirecta, para cerrar la vesícula. Una vez que esta se ha formado por completo, la clatrina se desprende y se recicla para la formación de otra vesícula. Las vesículas se fusionan y acumulan su contenido en un **endosoma temprano** (fig. 2-11). A partir del endosoma temprano, puede constituirse una nueva vesícula y regresar a la membrana celular. El endosoma temprano también puede transformarse en **endosoma tardío** y fusionarse con un lisosoma (fig. 2-11), en el cual el contenido pasa por la digestión mediante las proteasas lisosómicas. La endocitosis mediada por clatrina es la causa de la internalización de muchos receptores y ligandos unidos a ella, lo que incluye, por ejemplo, el factor de crecimiento nervioso y las lipoproteínas de baja densidad. Este proceso también desempeña una función sináptica importante.

La exocitosis al parecer agrega a la cantidad total de membrana que rodea la célula, y si la membrana no se retirara en alguna parte a un ritmo equivalente, la célula crecería. Sin embargo, el retiro de membrana ocurre por endocitosis y este acoplamiento de exocitosis-endocitosis mantiene el área superficial de la célula en su tamaño normal.

DOMINIOS LIPÍDICOS Y CAVÉOLAS

Algunas áreas de la membrana celular son especialmente ricas en colesterol y esfingolípidos y se les ha denominado **dominios lipídicos**. Dichos dominios tal vez sean precursores de las depresiones de la membrana con forma de matraz denominadas **cavéolas** cuando sus paredes se infiltran con una proteína denominada **caveolina** muy similar a la clatrina. Existe un debate considerable con respecto a las funciones de los dominios lipídicos y de las cavéolas y hay pruebas

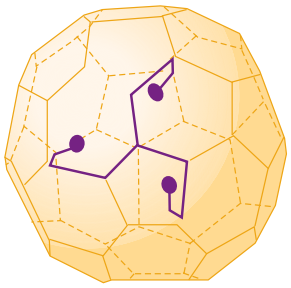


FIGURA 2-13 Molécula de clatrina en la superficie de una vesícula endocítica. Obsérvese la forma característica trirradiada y el hecho de que en combinación con las otras moléculas de clatrina se forma una red de sostén para la vesícula.

que participan en la regulación del colesterol y en la transcitosis. No obstante, es claro que el colesterol puede interactuar de manera directa con la caveolina, al limitar de manera eficaz la capacidad de la proteína para desplazarse sobre la membrana. La internalización por medio de cavéolas implica la unión de la carga a la caveolina y su regulación por la dinamina. Las cavéolas son prominentes en las células endoteliales, donde colaboran en la captación de nutrientes a partir de la sangre.

CUBIERTAS Y TRANSPORTE DE VESÍCULAS

Parece que todas las vesículas que participan en el transporte tienen una cubierta proteínica. En seres humanos, se han identificado 50 complejos de subunidades de cubiertas. Las vesículas que transportan proteínas desde la región *trans* del aparato de Golgi hacia los lisosomas tienen una cubierta de clatrina **de proteína de ensamblaje 1 (AP-1)** y las vesículas endocíticas que transportan hacia los endosomas tienen una cubierta de clatrina AP-2. Las vesículas que transportan entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi tienen cubiertas proteínicas I y II (COPI y COPII). Algunas secuencias de aminoácidos o los grupos unidos en las proteínas de transporte se dirigen a las proteínas de ubicaciones particulares. Por ejemplo, la secuencia de aminoácidos asparagina-prolina-cualquier aminoácido-tirosina dirige el transporte desde la superficie celular hacia los endosomas y conduce los grupos de manosa-6-fosfato del aparato de Golgi a los receptores de manosa-6-fosfato (MPR, *mannose-6-phosphate receptors*) en los lisosomas.

Varias proteínas G pequeñas de la familia Rab son de especial importancia en el tránsito vesicular. Parecen guiar y facilitar la unión ordenada de estas vesículas. Para ilustrar la complejidad de la dirección del tránsito vesicular, los seres humanos tienen 60 proteínas Rab y 35 proteínas de factor soluble de unión al receptor sensible a N-etilmaleimida.

PERMEABILIDAD DE MEMBRANA Y PROTEÍNAS DE TRANSPORTE DE MEMBRANA

Una técnica importante que ha permitido avances notables en el conocimiento con respecto a las proteínas de transporte es el **pinzamiento zonal de membrana**. Se coloca una micropipeta en la membrana de una célula y se forma un sello estrecho con la membrana. La placa de esta última bajo la punta de la pipeta casi siempre contiene unas cuantas proteínas transportadoras; esto hace posible su estudio biofísico detallado (fig. 2-14). La célula puede dejarse intacta (**pinzamiento zonal de membrana unido a la célula**). Otro método consiste en producir la introducción de un segmento de membrana de la célula en una pipeta, con lo cual se genera una **inversión**. Una tercera alternativa es aplicar presión negativa a una porción de la membrana con la micropipeta aún unida al resto de la membrana celular, lo que da acceso directo al interior de la célula (**registros con célula intacta).**

Las moléculas pequeñas, no polares (incluidos O_2 y N_2) y las moléculas polares pequeñas sin carga, como CO_2, difunden a través de las membranas lipídicas de las células. No obstante, las membranas tienen permeabilidad muy limitada a otras sustancias. En lugar de eso, atraviesan las membranas por endocitosis y exocitosis y por

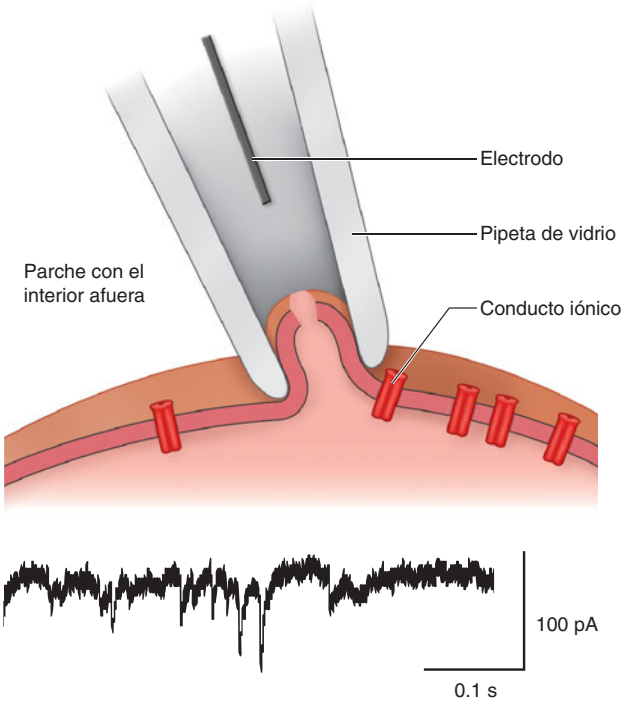


FIGURA 2-14 Pinza de parche para investigar el transporte iónico. En un experimento con pinza de parche, se manipula con cuidado una pequeña pipeta para sellar una porción de una membrana celular. La pipeta tiene un electrodo bañado en una solución apropiada que permite registrar los cambios eléctricos a través de cualquier poro de la membrana (abajo se muestra el registro típico). La disposición mostrada se conoce como "parche celular completo" por la orientación de la membrana con referencia al electrodo. Otras configuraciones incluyen los parches con célula unida, con el interior hacia fuera y con el exterior hacia fuera. (Registro celular completo usado con autorización de Lila Wollman.)

la actividad de **proteínas transportadoras** muy específicas, las cuales corresponden a proteínas transmembrana que forman conductos iónicos o que transportan sustancias, como glucosa, urea y aminoácidos. La permeabilidad limitada aplica incluso al agua, en cuyo caso la simple difusión ocurre a través de diversos conductos acuosos en el cuerpo (**acuaporinas**). Como referencia, en el cuadro 2-2 se resumen los tamaños de los iones y de otras sustancias de importancia biológica.

Algunas proteínas transportadoras son **conductos iónicos** acuosos, aunque muchas tienen características especiales que las hacen selectivas para una sustancia dada, como Ca^{2+} o, en el caso de las acuaporinas, el agua. Estas proteínas que abarcan la totalidad de la membrana (o conjuntos de proteínas) tienen poros estrechamente regulados que pueden abrirse o cerrarse en respuesta a cambios locales (fig. 2-15). Algunos están regulados por alteraciones en el potencial de membrana (**controlados por voltaje**), en tanto que otros se abren o cierran en respuesta a ligandos (**controlados por ligando**). El ligando a menudo es externo (p. ej., un neurotransmisor u hormonas). Sin embargo, también puede ser interno; Ca^{2+} intracelular, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), lípidos o una proteína G generada en células que pueden unirse de manera directa a

CUADRO 2-2 Tamaño de los iones hidratados y de otras sustancias de interés biológico

Sustancia	Peso atómico o molecular	Radio (nm)
Cl^-	35	0.12
K^+	39	0.12
H_2O	18	0.12
Ca^{2+}	40	0.15
Na^+	23	0.18
Urea	60	0.23
Li^+	7	0.24
Glucosa	180	0.38
Sacarosa	342	0.48
Inulina	5 000	0.75
Albúmina	69 000	7.50

Tomado de Moore EW: *Physiology of Intestinal Water and Electrolyte Absorption.* American Gastroenterological Association, 1976.

los conductos y activarlos. Algunos de estos se abren por distensión mecánica y tales conductos sensibles a las fuerzas mecánicas desempeñan una función importante en el movimiento celular.

Otras proteínas son **transportadoras,** la cuales se unen a iones y a otras moléculas que después modifican su configuración al desplazarse entre el lado vinculado a un lado de la membrana celular hasta el otro extremo. Las moléculas se mueven de áreas con alta concentración a regiones con baja concentración (siguiendo su **gradiente químico)** y los cationes se desplazan a las regiones con carga negativa, en tanto los aniones se desplazan a las zonas con carga positiva (siguiendo su **gradiente eléctrico**). Cuando una proteína transportadora desplaza sustancias en la dirección de sus gradientes químicos o eléctricos, no se necesita el consumo de energía y el proceso se denomina **difusión facilitada**. Un ejemplo clásico es el transporte de la glucosa por el transportador de dicho carbohidrato, el cual desplaza glucosa siguiendo su gradiente de concentración desde el líquido extracelular al citoplasma de la célula. Otros transportadores acarrean sustancias contra sus gradientes químico y eléctrico. Esta modalidad de transporte necesita energía y se denomina **transporte activo**. En las células animales, tal energía es proporcionada casi de modo exclusivo por la hidrólisis de ATP. Por tanto, no es de sorprender que muchas moléculas transportadoras sean ATPasas, enzimas que catalizan la hidrólisis del ATP. Una de estas ATPasas es la **sodio-potasio adenosina trifosfatasa** (**Na, K ATPasa**) también conocida como **bomba de sodio-potasio**. Asimismo, hay adenosina trifosfatasa en la mucosa gástrica y en los túbulos renales. La adenosina trifosfatasa de iones calcio extrae dichos iones de las células. Las ATPasas de protones tornan ácidos muchos organelos intracelulares, lo cual incluye partes del aparato de Golgi y los lisosomas.

Algunas proteínas transportadoras se denominan **transportadores simples** porque solo transportan una sustancia; en cambio, otras se denominan **cotransportador unidireccional** porque su transporte precisa de la unión de más de una sustancia para que la proteína transportadora y las sustancias sean conducidas a través de la membrana en conjunto. Un ejemplo es el transporte simultáneo en la mucosa intestinal por difusión facilitada de sodio y glucosa por las células de la mucosa. Otros se denominan **cotransportador bidireccional** porque intercambian una sustancia por otra.

CONDUCTOS IÓNICOS

Hay conductos iónicos específicos para potasio, sodio, calcio y cloro, así como conductos que no son selectivos para cationes o aniones. Cada tipo de conducto se encuentra en múltiples formas con diversas propiedades. La mayor parte está constituida por subunidades idénticas o muy similares. En la figura 2-16 se muestra la estructura de múltiples unidades de varios tipos de conductos en un diagrama que representa un corte transversal.

Casi todos los conductos de potasio son tetrámeros, con cada una de las cuatro subunidades, formando una parte del poro a través del cual pasan los iones de potasio. El análisis estructural de los conductos de este elemento controlados por voltaje en bacterias

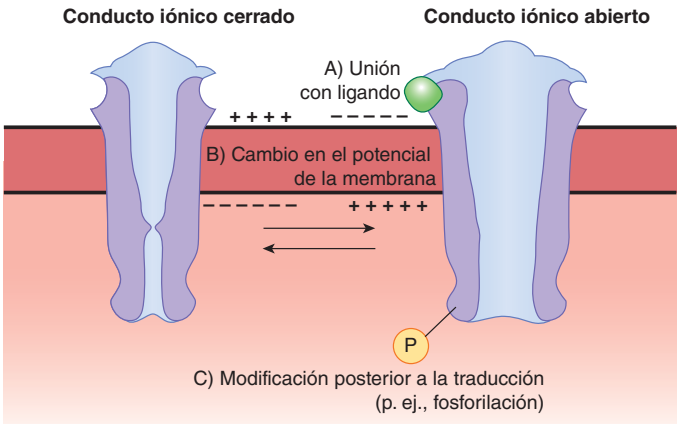


FIGURA 2-15 Regulación de la abertura de conductos iónicos. Los conductos iónicos pueden abrirse o cerrarse como respuesta a varias señales ambientales. Se muestran algunos ejemplos típicos en un conducto idealizado. **A)** Activación por ligando: el conducto se abre como respuesta a la unión con el ligando. **B)** Activación por voltaje: el conducto se abre como respuesta a un cambio en el potencial de membrana. **C)** Modificación posterior a la traducción: el conducto se abre como respuesta a una modificación como la fosforilación.

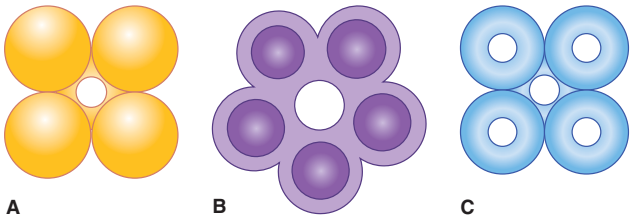


FIGURA 2-16 Distintas maneras en las que los conductos iónicos forman poros. A) Cuatro subunidades forman un poro central en los conductos de K^+ típicos. **B)** Algunos conductos activados por ligando, como el receptor para acetilcolina, tienen cinco subunidades similares que forman un poro central en el conducto. **C)** La acuaporina, o conducto para agua, contiene cuatro subunidades, cada una con un poro que permite el desplazamiento del agua. Además, estas subunidades forman un poro central que permite el movimiento iónico. Hay que señalar que pueden existir otras formaciones.

indica que cada una de las cuatro subunidades tiene una extensión con forma de pala que contiene cuatro cargas. Cuando el conducto se cierra, las extensiones se encuentran cerca del interior de la célula con carga negativa. Cuando se reduce el potencial de membrana, las "palas" que contienen la carga se doblan a través de la membrana hacia su superficie exterior, lo cual propicia la abertura del conducto. Este conducto bacteriano de potasio es muy similar a los conductos de potasio controlados por voltaje en diversas especies, incluidos los mamíferos. En el conducto iónico de acetilcolina y en otros conductos para cationes controlados por ligando o conductos aniónicos, el poro está formado por cinco subunidades. Los miembros de la familia C1C de los conductos de cloro son díameros, pero tienen dos poros, uno en cada subunidad. Por último, las acuaporinas son tetrámeros, con un poro de agua en cada una de las subunidades. En fecha reciente, se han clonado varios conductos iónicos con actividad enzimática intrínseca. Se han descrito más de 30 diferentes conductos controlados por voltaje o regulados por nucleótidos cíclicos de iones de sodio y potasio de este tipo. En la **figura 2-17**, se muestra un esquema representativo de los conductos de iones de sodio, calcio y potasio.

Se encontró otra familia de conductos de iones de sodio con diferente estructura en la membrana apical de las células epiteliales en riñones, colon, pulmones y cerebro. Los **conductos epiteliales de sodio (ENaC)** están constituidos por tres subunidades codificadas a su vez por tres genes diferentes. Cada una de las subunidades probablemente abarca la membrana en dos ocasiones y los extremos amino terminal y carboxilo terminal se encuentran en el interior de la célula. La subunidad α transporta iones sodio, en tanto que las subunidades β y γ no lo hacen. No obstante, la adición de dichas subunidades incrementa el transporte de iones sodio a través de la subunidad α y casi siempre se les denomina **conductos de sodio susceptibles de inhibición por amilorida**. Los conductos epiteliales de sodio en el riñón desempeñan una función importante en la regulación del volumen de líquido extracelular por la aldosterona. Los ratones con bloqueo génico de los conductos epiteliales de sodio nacen con vida, pero fallecen con rapidez porque no pueden desplazar sodio y agua fuera de sus pulmones.

Los seres humanos tienen varios tipos de conductos de iones cloro. Los conductos diméricos C1C se encuentran en plantas, bacterias y animales y existen nueve genes diferentes para C1C en seres humanos. Otros conductos para los iones cloro poseen la misma forma pentamérica, como el receptor de acetilcolina; los ejemplos incluyen el ácido aminobutírico γ A ($GABA_A$) y los receptores de glicina en el sistema nervioso central (SNC). El regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que en el caso de la fibrosis quística sufre mutación, es también un conducto de cloro. Las mutaciones de conductos iónicos causan diversas **conductopatías**, las cuales son enfermedades que afectan sobre todo los tejidos muscular y cerebral y producen parálisis episódica o crisis convulsivas pero también se han observado en tejidos no excitables **(recuadro clínico 2-6)**.

RECUADRO CLÍNICO 2-6

Conductopatías

Las conductopatías incluyen enfermedades de diversa índole que afectan células excitables (como neuronas y músculos) y no excitables. Por medio de técnicas genéticas moleculares se ha podido identificar que muchos de los defectos patológicos de las conductopatías provienen de mutaciones en conductos de un solo ion; ejemplos de estos trastornos en las células excitables incluyen parálisis periódica (p. ej., Kir2.1, subunidad del conducto de potasio o $Na_v2.1$, en la subunidad del conducto de sodio); miastenia (p. ej., en el receptor acetilcolínico nicotínico, un conducto catiónico inespecífico controlado por ligandos); miotonía (p. ej., Kir1.1, subunidad del conducto de potasio), hipotermia maligna (receptor de rianodina, conducto de calcio), el síndrome de QT largo (subunidades de conductos de calcio y potasio) y otros trastornos. Entre los ejemplos de conductopatías en células no excitables incluyen la fibrosis quística (CFTR, conducto de cloruro) y una forma del síndrome de Bartter (Kir1.1, subunidad del conducto de potasio). Como aspecto importante, los progresos en el tratamiento de dichos trastornos provendrán del conocimiento del defecto básico y la síntesis de fármacos específicos que alteren las propiedades "mutadas" del conducto afectado.

Na, K ATPasa

Como se mencionó antes, esta trifosfatasa cataliza la hidrólisis de ATP a difosfato de adenosina (ADP) y utiliza la energía para desplazar tres iones de sodio hacia el exterior de la célula e introducir a esta dos iones potasio por cada molécula de ATP hidrolizado. Esta es una **bomba electrógena** que desplaza tres cargas positivas fuera de la célula por cada dos que mueve al interior y, por tanto, se dice que tiene una **tasa de acoplamiento** de 3:2. Se encuentra en todas las partes del cuerpo; su actividad es inhibida por la ouabaína y los glucósidos digitálicos relacionados que se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Es un heterodímero constituido por una subunidad α con un peso molecular de casi 100 000 y una subunidad β con peso molecular cercano a 55 000. Ambas se extienden a través de la membrana celular **(fig. 2-18)**. La separación de las subunidades elimina la actividad. La subunidad β es una glucoproteína, en tanto que el transporte de iones de sodio y potasio ocurre a través de la subunidad α. La subunidad β tiene un dominio único

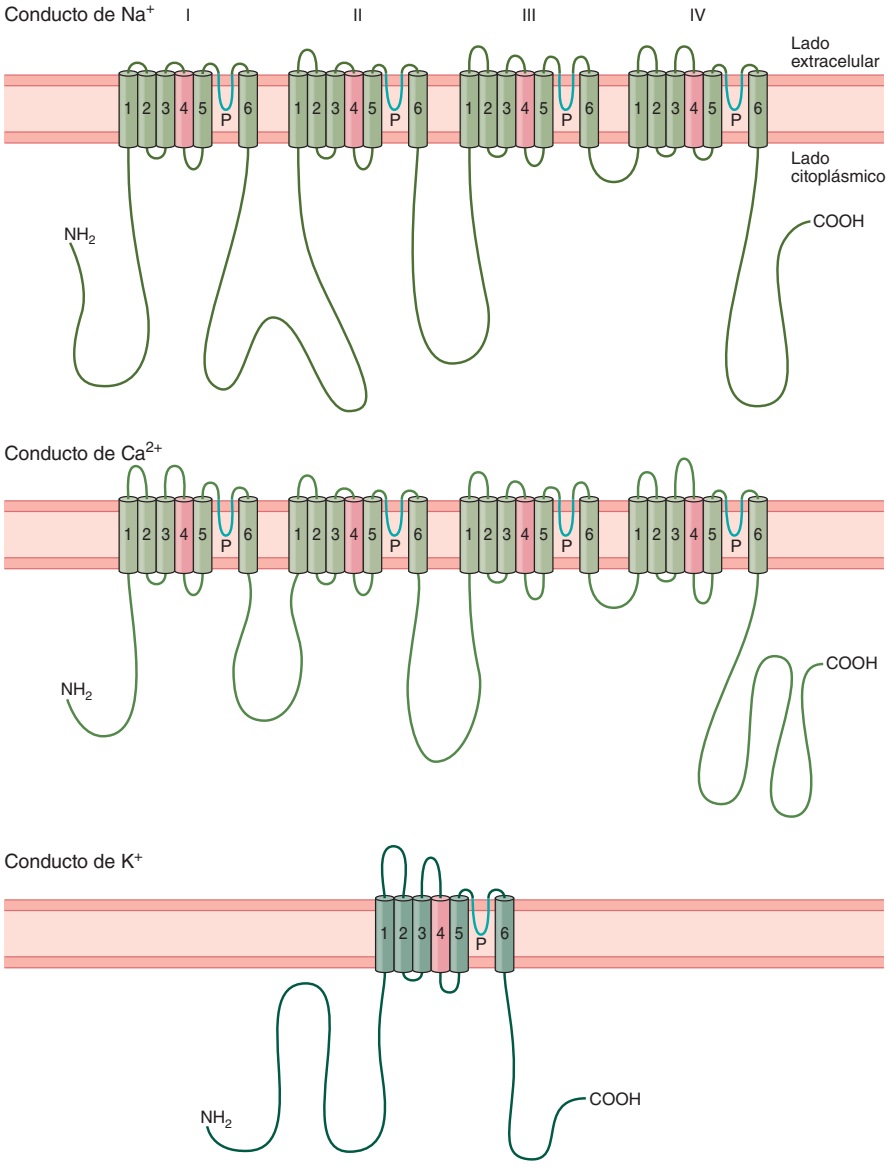


FIGURA 2-17 Diagrama de las subunidades formadoras de poros de tres conductos iónicos. La subunidad α de los conductos de los iones sodio (Na^+) y calcio (Ca^{2+}) atraviesan la membrana en 24 ocasiones en cuatro repeticiones de seis unidades que abarcan la membrana. Cada repetición tiene un asa "P" entre las fracciones de membrana 5 y 6 y no atraviesan la membrana. Estas asas P al parecer forman el poro. Obsérvese que la fracción 4 de cada repetición está coloreada en rojo, lo cual representa la carga positiva neta. El conducto de iones potasio (K^+) tiene sólo una repetición de seis regiones y un asa P. Se ensamblan cuatro subunidades K^+ para obtener un conducto funcional de iones potasio. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ [editors]: *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2013.)

que abarca la membrana y tres sitios de glucosilación extracelular, todos los cuales parecen estar unidos a residuos de carbohidratos. Estos residuos constituyen casi una tercera parte de su peso molecular. La subunidad α probablemente abarque la membrana celular 10 veces, con los extremos amino y carboxilo terminales ubicados en el espacio intracelular. Esta subunidad tiene sitios de fijación intracelulares para iones de sodio y ATP, así como un sitio de fosforilación; también posee sitios de unión extracelular para iones de potasio y ouabaína. El ligando endógeno del sitio de fijación de la ouabaína es inestable.

Cuando el ion sodio se une a la subunidad α, el ATP también lo hace y se convierte a difosfato de adenosina con la transferencia de un fosfato a Asp 376, el sitio de fosforilación. Esto causa un cambio en la configuración de la proteína, con la salida de iones sodio al líquido extracelular. Más tarde, el ion potasio se une en el espacio extracelular, ocasionando la desfosforilación de la subunidad α, la cual regresa a su conformación previa, liberando iones potasio hacia el citoplasma.

Las subunidades α y β son heterogéneas y hasta el momento se han descrito las subunidades α_1, α_2, α_3, β_1, β_2 y β_3. La isoforma α_1 se encuentra en las membranas de la mayor parte de las células,

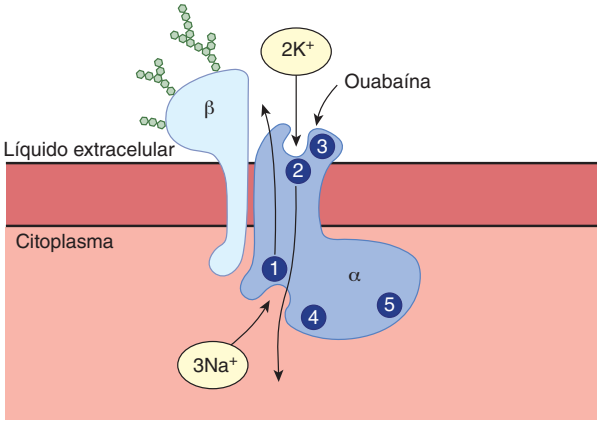


FIGURA 2-18 Sodio-potasio adenosina trifosfatasa (Na, K ATPasa). La porción intracelular de la subunidad α tiene un sitio de unión para los iones sodio (Na^+) (1), un sitio de fosforilación (4) y un sitio de fijación de ATP (ATP) (5). La porción extracelular tiene un sitio de unión de iones potasio (K^+) (2) y un sitio de fijación de ouabaína (3). (Reproducido con autorización de Horisberger JD, Lemas V, Kraehenbül JP *et al.*: Structure-function relationship of Na, K-ATPasa, Annu Rev Physiol 1991; 53:565-584.)

en tanto que la subunidad α_2 está presente en los tejidos muscular, cardiaco, adiposo y cerebral, en tanto la α_3 se halla en el tejido cardiaco y cerebral. La subunidad β_1 está ampliamente distribuida, pero no está presente en algunos astrocitos, células vestibulares del oído interno y músculos glucolíticos de fasciculación rápida. Los músculos de fasciculación rápida contienen solo subunidades β_2. Las diferentes subunidades α y β de la adenosina trifosfatasa de sodio-potasio en diversos tejidos probablemente significan la especialización para funciones en tejidos específicos.

REGULACIÓN DE LA Na, K ATPasa

La cantidad de iones sodio que suele hallarse en las células no es suficiente para saturar la bomba, de modo que si se incrementa la concentración de iones sodio, estos se bombean fuera de la célula. La actividad de la bomba es afectada por moléculas de segundo mensajero (p. ej., monofosfato de adenosina cíclico o diacilglicerol [DAG]). La magnitud y la dirección de los efectos alterados de la bomba varían con las circunstancias experimentales. Las hormonas tiroideas incrementan la actividad de la bomba por una acción genómica al aumentar la formación de moléculas de Na, K ATPasa. La aldosterona también eleva el número de bombas, aunque este efecto probablemente sea de segundo orden. La dopamina en los riñones inhibe la bomba mediante fosforilación, lo cual favorece la natriuresis. La insulina disminuye la actividad de la bomba, tal vez por diferentes mecanismos.

TRANSPORTE ACTIVO SECUNDARIO

En muchas situaciones, el transporte activo de iones sodio se vincula con el transporte de otras sustancias (**transporte activo secundario**). Por ejemplo, las membranas luminales de las células de la mucosa del intestino delgado contienen cotransportador unidireccional que llevan glucosa hacia las células solo si el sodio se une a la proteína y esta es transportada hacia la célula en el mismo momento. Desde las células, la glucosa alcanza al torrente sanguíneo. El gradiente

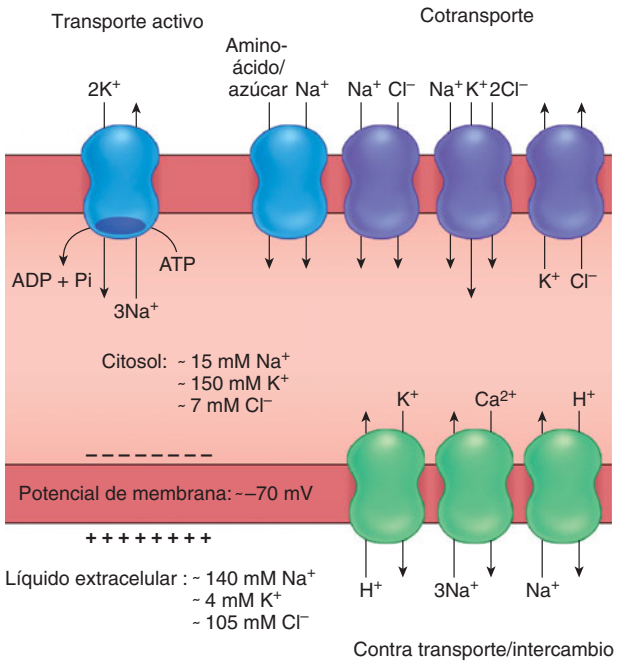


FIGURA 2-19 Diagrama compuesto de los principales efectos secundarios del transporte activo de Na^+ y K^+. La Na, K ATP-asa convierte la energía química de la hidrólisis del ATP para mantenimiento de un gradiente entrante de Na^+ y un gradiente saliente de K^+. La energía de los gradientes se usa para el contratransporte, cotransporte y mantenimiento del potencial de membrana. Se muestran algunos ejemplos de cotransporte y contratransporte que usan estos gradientes.

electroquímico para el ion sodio se mantiene por transporte activo de dicho ion fuera de las células de la mucosa y hasta el líquido extracelular. Otros ejemplos se muestran en la figura 2-19. En el corazón, la adenosina trifosfatasa de sodio-potasio afecta de manera indirecta el transporte de iones calcio. Un cotransportador bidireccional en la membrana de las células musculares cardiacas suele intercambiar iones calcio intracelulares por iones sodio extracelulares.

El transporte activo de sodio y potasio constituye uno de los procesos que consumen más energía en el cuerpo. En promedio, utiliza casi 24% de la energía usada por las células y en las neuronas representa 70%. Esto constituye gran parte del metabolismo basal. La principal consecuencia del uso de esta energía es el establecimiento de un gradiente electroquímico en las células.

TRANSPORTE A TRAVÉS DEL EPITELIO

En el tubo digestivo, aparato respiratorio, túbulos renales y otras estructuras revestidas de células del epitelio polarizado, las sustancias penetran en un lado de la célula y salen por el otro, con lo cual se desplazan las sustancias de un lado del epitelio al otro. Para que ocurra transporte transepitelial, las células deben vincularse mediante uniones estrechas y tienen diferentes conductos iónicos y proteínas transportadoras en diversas partes de sus membranas. La mayor parte de los casos de transporte activo secundario mencionados en el párrafo previo implica el desplazamiento transepitelial de iones y de otras moléculas.

TRANSPORTE ESPECIALIZADO A TRAVÉS DE LA PARED CAPILAR

La pared capilar que separa el plasma del líquido intersticial es distinta de las membranas celulares que separan el líquido intersticial de líquido intracelular porque la diferencia de presiones entre estas hace de la **filtración** un factor significativo en el desplazamiento de agua y solutos. Por definición, la filtración es un proceso donde el líquido es forzado a través de una membrana o de otra barrera por la diferencia de presiones entre los dos lados.

La estructura de la pared capilar varía de un lecho vascular a otro. No obstante, en el músculo estriado y muchos otros órganos, el agua y los solutos relativamente pequeños son las únicas sustancias que atraviesan la pared con facilidad. Las aberturas en las uniones entre las células endoteliales son demasiado pequeñas para permitir que las proteínas plasmáticas y otras sustancias coloides pasen a través de ellas en cifras significativas. Los coloides tienen pesos moleculares altos y se hallan en grandes cantidades. Pequeñas cantidades de estos cruzan la pared capilar por transporte vesicular, pero tal hecho tiene un efecto pequeño. Por tanto, la pared capilar se comporta como una membrana impermeable a los coloides y ellos ejercen una presión osmótica de casi 25 mmHg. La presión coloidosmótica por coloides plasmáticos se denomina **presión oncótica**. La filtración a través de la membrana capilar es consecuencia de la presión hidrostática en el sistema vascular, a la cual se opone la presión oncótica. En el capítulo 31 se describe con detalle el equilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica y el control del intercambio a través de la pared capilar.

TRANSCITOSIS

Las vesículas se encuentran en el citoplasma de las células endoteliales; moléculas proteínicas marcadas que se inyectaron en el torrente sanguíneo se han encontrado en las vesículas y en el espacio intersticial. Esto indica que pequeñas cantidades de proteínas se transportan fuera de los capilares a través de las células endoteliales por endocitosis en el lado capilar, seguida de exocitosis en el lado intersticial de las células. El mecanismo de transporte utiliza vesículas que en apariencia están recubiertas con caveolina; este proceso se denomina **transcitosis, transporte vesicular** o **citopempsis.**

COMUNICACIÓN INTERCELULAR

Las células se comunican una con otra a través de mensajeros químicos. En un tejido dado, algunos mensajeros se desplazan de una célula a otra a través de uniones intercelulares comunicantes sin llegar al líquido extracelular. Además, las células son afectadas por mensajeros químicos secretados en el líquido extracelular o por contacto directo de una célula con otra. Los mensajeros químicos casi siempre se unen a proteínas receptoras en la superficie celular o, en algunos casos, en el citoplasma o en el núcleo, lo cual desencadena una secuencia de cambios intracelulares que generan sus efectos fisiológicos. Tres tipos generales de comunicación intracelular son mediados por mensajeros en el líquido extracelular: 1) **comunicación neural**, en la cual los neurotransmisores se liberan en las uniones sinápticas de las células nerviosas y actúan a través de una hendidura sináptica estrecha en la célula postsináptica, 2) **comunicación endocrina**, en que las hormonas y los factores de crecimiento llegan a las células a través de la sangre circulante o de la linfa y 3) **comunicación paracrina**, en la cual los productos de las células difunden hacia el líquido extracelular para afectar las células cercanas pero con cierta distancia **(fig. 2-20)**. Asimismo, las células secretan mensajeros químicos que en algunas situaciones se unen a los receptores en la misma célula, es decir, la célula secreta el mensajero (**comunicación autocrina**). Los mensajeros químicos incluyen aminas, aminoácidos, esteroides, polipéptidos y, en algunos casos, lípidos, nucleótidos púricos y pirimidínicos. Nótese que en varias partes del organismo, el mismo mensajero químico puede tener funciones, como neurotransmisor, mediador paracrino, hormonas excretadas por neuronas hacia el torrente sanguíneo (neurohormonal) y hormonas excretadas por células glandulares hacia el torrente sanguíneo.

Una modalidad adicional de comunicación intercelular se denomina **comunicación yuxtacrina**. Algunas células expresan múltiples repeticiones de factores de crecimiento, como el **factor transformador del crecimiento α (TGF α)** en las proteínas transmembrana extracelulares que proporcionan un sitio de fijación para las células. Otras células tienen receptores para el factor transformador del crecimiento α en otra célula, lo cual las une a las dos. Esto puede ser de importancia en la producción de focos locales de crecimiento en los tejidos.

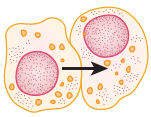
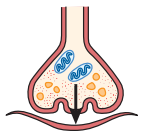
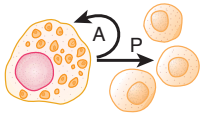
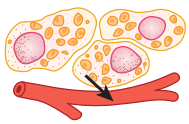
	UNIONES ESTRECHAS	SINAPSIS	PARACRINA Y AUTOCRINA	ENDOCRINA
				
Transmisión del mensaje	Directamente de célula a otra	A través de la hendidura sináptica	Por difusión en el líquido intersticial	Por circulación en los líquidos corporales
Local o general	Local	Local	Difusión local	General
La especificidad depende de	Ubicación anatómica	Ubicación anatómica y receptores	Receptores	Receptores

FIGURA 2-20 **Comunicación intracelular por mediadores químicos.** Se ilustran varias formas comunes de comunicación celular. A, autocrina; P, paracrina.

RECEPTORES PARA MENSAJEROS QUÍMICOS

Por lo general, el reconocimiento de mensajeros químicos por las células inicia con la interacción con un receptor en la célula. Se han identificado más de 20 familias de receptores para mensajeros químicos. Estas proteínas no son componentes estáticos de la célula, sino que su número se incrementa o disminuye en respuesta a diversos estímulos y sus propiedades cambian con la modificación de las condiciones fisiológicas. Cuando una hormona o un neurotransmisor está presente en cantidades excesivas, la cifra de receptores activos casi siempre disminuye (**regulación descendente**); en cambio, cuando hay deficiencia de mensajeros químicos ocurre un incremento del número de receptores activos (**regulación ascendente**). En sus actividades sobre la corteza suprarrenal, la angiotensina II es una excepción; más que disminuir, aumenta el número de receptores en la glándula suprarrenal. En el caso de receptores de membrana, la endocitosis mediada por receptores es la causa de la regulación descendente en algunas situaciones; cuando aparece endocitosis de complejos ligando-receptor (**internalización**), hay desplazamiento lateral de la membrana, con el fin de cubrir los huecos. Esto disminuye el número de receptores en la membrana. Algunos receptores se reciclan después de la internalización, pero otros son sustituidos por síntesis en la célula. Un tipo diferente de regulación descendente es la **desensibilización**, en la cual hay modificación química de los receptores de modo que los torna menos reactivos.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS MENSAJEROS QUÍMICOS

La interacción entre receptor y ligando suele ser el inicio de la respuesta celular. Este acontecimiento se manifiesta como respuestas secundarias en la célula, las cuales pueden dividirse en cuatro categorías amplias: 1) activación de conductos iónicos; 2) activación de **proteína G;** 3) activación de las funciones enzimáticas en la célula, o 4) activación directa de la transcripción. En cada uno de estos grupos, las respuestas pueden ser muy variadas. En el cuadro 2-3, se resumen algunos de los mecanismos habituales usados por los mensajeros químicos para llevar a cabo sus efectos intracelulares. Los ligandos, como acetilcolina, se unen de manera directa a los conductos iónicos en las membranas celulares, con cambio de su conductancia. Las hormonas tiroideas y esteroides, el 1,25-dihidrocolecalciferol y los retinoides penetran a la célula y actúan en una u otra de las familias de receptores nucleares o citoplásmicos con relación estructural. Los receptores activados se unen a DNA, el cual incrementa la transcripción de mRNA selectos. Muchos otros ligandos en el líquido extracelular se vinculan con receptores en la superficie celular y desencadenan la liberación de mediadores intracelulares como monofosfato de adenosina cíclico, trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol, los cuales inician los cambios en la función celular. Como consecuencia, los ligandos extracelulares se denominan **"primeros mensajeros"** y los mediadores intracelulares se llaman **"segundos mensajeros"**. Estos últimos originan muchos cambios a corto plazo en la función celular al alterar la función enzimática, desencadenar la exocitosis y acciones similares, pero también pueden conducir a alteración de la transcripción de varios genes. Diversos cambios enzimáticos, interacciones proteínicas o cambios de segundo mensajero pueden activarse en el interior de la célula de manera ordenada, después del reconocimiento del primer mensajero por el receptor. La **vía de señalización celular** resultante proporciona la amplificación de la señal primaria y la distribución de la señal a los sitios apropiados en la célula. Las vías de señalización celular amplia también dan la oportunidad para la retroalimentación y la regulación finas de la señal con el objeto de obtener la respuesta fisiológica correcta por parte de la célula.

Después de la traducción, la modificación más predominante en las proteínas, la fosforilación, es un tema frecuente en cuanto a las vías de señalización celular. La fosforilación celular se halla bajo el control de los grupos de proteínas: **cinasas**, enzimas que catalizan la fosforilación de residuos de tirosina o serina y treonina en las proteínas (o en algunos casos, en los lípidos) y **fosfatasas**, proteínas que eliminan fosfato de las proteínas (o de los lípidos). Algunas de las familias de receptores más grandes son las cinasas. Los receptores de tirosina cinasa inician la fosforilación de los residuos de tirosina en los receptores complementarios después de la unión del ligando. Los receptores de serina-treonina cinasa inician la fosforilación en la serina o treonina en los receptores complementarios luego de la unión con el ligando.

Los receptores de citocinas tienen vinculación directa con un grupo de proteína cinasa que se activa después de la unión de la

CUADRO 2-3 Mecanismos frecuentes que usan los mensajeros químicos en el líquido extracelular para producir cambios en la función celular

Mecanismos	Ejemplos
Conductos iónicos abiertos o cerrados en la membrana celular	Acetilcolina en los receptores colinérgicos nicotínicos; noradrenalina en los conductos de potasio en el corazón
Actúan a través de receptores citoplásmicos o nucleares para incrementar la transcripción de mRNA selectos	Hormonas tiroideas, ácido retinoico, hormonas esteroides
Activan la fosfolipasa C con producción intracelular de DAG, IP_3 y de otros fosfatos de inositol	Angiotensina II, noradrenalina a través de receptores adrenérgicos α1, vasopresina a través del receptor V_1
Activan o inhibe la adenilil ciclasa, lo cual origina incremento o disminución de la producción intracelular de cAMP	Noradrenalina a través de receptores adrenérgicos β_1 (incremento de cAMP); noradrenalina mediante receptores adrenérgicos α_2 (disminución de cAMP)
Incremento de cGMP en la célula	Péptido natriurético auricular; óxido nítrico
Aumento de la actividad de tirosina cinasa de porciones citoplásmicas de receptores transmembrana	Insulina, EGF, PDGF, M-CSF
Incremento de la actividad de cinasa de serina o treonina	TGFβ, activina, inhibina

cAMP, 3′,5′-monofosfato de adenosina cíclico; cGMP, monofosfato de guanosina cíclico; DAG, diacilglicerol; ECF, líquido extracelular; EGF, factor de crecimiento epidérmico; IP_3, trifosfato de inositol; M-CSF, factor estimulante de colonias de monocitos; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGF-β, factor transformador de crecimiento β.

CUADRO 2-4 Ejemplos de proteínas cinasas

Fosforilación de residuos de serina, treonina o ambos
Dependiente de calmodulina
Cinasa de cadena ligera de miosina
Fosforilasa cinasa
Iones calcio/cinasa de calmodulina I
Iones calcio/cinasa de calmodulina II
Iones calcio/cinasa de calmodulina III
Dependiente de calcio y fosfolípidos
Proteína cinasa C (siete subespecies)
Dependiente de nucleótido cíclico
Cinasa dependiente de cAMP (proteínas cinasas A; dos subespecies)
Cinasa dependiente de cGMP
Fosforilación de residuos de tirosina
Receptor de insulina, receptor de EGF, receptor de PDGF y receptor de M-CSF

cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; cGMP, monofosfato cíclico de guanosina; EGF factor de crecimiento epidérmico; PDGF factor de crecimiento derivado de plaquetas; M-CSF, factor estimulador de colonias de monocitos.

citocina. Además, los cambios de segundo mensajero pueden ocasionar fosforilación adicional en la vía de señalización. Se han descrito más de 500 proteínas cinasas. En el **cuadro 2-4** se resumen algunas de las principales que son de importancia en la señalización celular de mamíferos. En general, la adición de grupos fosfato cambia la conformación de las proteínas, al alterar sus funciones y, como consecuencia, las funciones de la célula. La relación entre la fosforilación y la desfosforilación de las proteínas celulares hace posible un control transitorio de la activación de la vía de señalización celular. En ocasiones, esto se denomina "**temporizador de fosfato"**. La disregulación de este último y de la señalización celular ulterior en la célula es causa de enfermedades **(recuadro clínico 2-7)**.

ESTIMULACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN

Un resultado habitual de la señalización celular es la activación de la transcripción y la traducción subsiguiente. Se conocen tres vías distintas para mensajeros primarios para alterar la transcripción de las células. En primer lugar, como en el caso de las hormonas tiroideas o esteroides, el mensajero primario es capaz de atravesar la membrana celular y unirse con receptores nucleares, mediante interacción directa con el DNA con el propósito de alterar la expresión genética. Una segunda vía para la transcripción génica es la activación de la proteína cinasa citoplásmica, la cual se desplaza hasta el núcleo para fosforilar un factor de transcripción latente para su activación. Esta vía es el punto final común de la señalización que va a través de la cascada de la **proteína cinasa activada por mitógeno (MAP)**. La proteína cinasa activada por mitógeno puede desencadenar su acción después de diversas interacciones entre ligando y receptor a través de una señalización de segundo mensajero. Esto incluye una serie de tres cinasas que coordinan una fosforilación escalonada para activar una a una las proteínas en el citosol de manera seriada. La fosforilación de la última proteína cinasa activada por mitógeno de la serie permite la migración al núcleo, donde causa la fosforilación de un factor de transcripción latente. Una tercera vía común es la activación de un factor de transcripción latente en el citosol, el cual más tarde migra al núcleo y altera la transcripción. Esta vía es compartida por diversos grupos de factores de transcripción, entre los cuales se incluye el **factor nuclear κ B** (**NFκB, *nuclear factor kappa B*;** activado después de la unión al receptor de la familia del factor de necrosis tumoral y de otros tipos) y **transductores de señales de la transcripción activada** (**STAT, *signal transducers of activated transcription*;** activados después de la unión con el receptor de citocinas). En todos los casos, la unión del factor de transcripción activado con el ácido desoxirribonucleico incrementa (o en algunos casos, disminuye) la transcripción de mRNA codificado por el gen al cual se une. Los mRNA se traducen en los ribosomas con la producción de cantidades crecientes de proteínas que modifican la función celular.

RECUADRO CLÍNICO 2-7

Cinasas en cáncer: leucemia mieloide crónica

Las cinasas suelen tener participación importante en la regulación de los puntos finales de la fisiología celular que incluyen crecimiento y muerte de las células. La disregulación de la proliferación o de la muerte celulares es un signo definitorio del cáncer y aunque este puede tener muchas causas, en la leucemia mieloide crónica (CML, *Chronic myeloid leukemia*) se ejemplifica un caso de disregulación de cinasa. La CML es un trastorno de células madre hematopoyéticas pluripotenciales que se caracteriza por translocación del cromosoma Filadelfia (Ph) mismo que se forma después de la translocación de los cromosomas 9 y 22. El cromosoma 22 resultante es corto (Ph). En el punto de fusión, un gen nuevo (*bcr-abl*) que codifica el dominio de tirosina cinasa activo proveniente de un gen en el cromosoma 9 (tirosina cinasa Abelson; c-Abl) se fusiona con una nueva región reguladora de un gen separado en el cromosoma 22 (región del complejo "límite"; bcr). El gen de fusión *bcr-abl* codifica una proteína citoplásmica con tirosina cinasa constitutivamente activa. La actividad disregulada de cinasa en la proteína *bcr-abl* limita las vías de señalización de apoptosis de leucocitos, en tanto que induce la proliferación celular y la inestabilidad genética. En modelos experimentales se ha observado que basta la translocación para producir la proteína de fusión bcr-abl para que aparezca CML en modelos en animales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La identificación de *bcr-abl* como el fenómeno transformador inicial en el caso de CML constituye un punto óptimo para la síntesis y descubrimiento de fármacos. El producto imatinib fue obtenido para bloquear específicamente la actividad de tirosina cinasa de la proteína bcr-abl y ha resultado ser eficaz para el tratamiento de CML de fase crónica.

CALCIO INTRACELULAR COMO SEGUNDO MENSAJERO

Este ion regula gran número de procesos fisiológicos que son tan diversos como la proliferación, señalización neural, aprendizaje, contracción, secreción y fertilización, de modo que la regulación de iones calcio intracelulares es de gran importancia. La concentración de iones calcio libres en el citoplasma en reposo se conserva en casi 100 nmol/L. La concentración de estos iones en el líquido intersticial es de casi 12 000 veces la concentración citoplásmica (1 200 000 nmol/L) de manera que hay un gradiente de concentración directo hacia el interior de la célula, así como un gradiente eléctrico en el mismo sentido. Gran parte del ion calcio intracelular se almacena en concentraciones relativamente altas en el retículo endoplásmico y en otros organelos **(fig. 2-21)** y estos organelos proporcionan un medio de almacenamiento por el cual el calcio puede movilizarse a través de conductos controlados por ligando para incrementar la concentración de dicho ion libre en el citoplasma. El incremento de calcio citoplásmico hace que se una a las proteínas transportadoras de calcio y las active, lo que quizá tenga efectos directos en la fisiología celular o tal vez activen a otras proteínas, casi siempre proteína cinasa con el propósito de activar vías de señalización celular adicionales.

El calcio puede entrar en la célula desde el líquido extracelular, en contra de su gradiente electroquímico, a través de diversos conductos para este ion. Algunos de estos son controlados por ligando y otros por voltaje. Hay células donde también existen conductos activados por distensión.

Muchos segundos mensajeros actúan al incrementar la concentración citoplásmica de iones calcio. El aumento se origina de la liberación de dichos iones de las reservas intracelulares (sobre todo el retículo endoplásmico), al incrementar la entrada de iones calcio hacia las células o por ambos mecanismos. El trifosfato de inositol es un segundo mensajero de gran importancia que hace posible la liberación de calcio en el retículo endoplásmico a través de activación directa de conductos activados por ligandos, por el receptor trifosfato de inositol. En efecto, la generación de un segundo mensajero (trifosfato de inositol) puede conducir a la liberación de otro segundo mensajero (iones calcio). En muchos tejidos, la liberación transitoria de estos iones de las reservas internas en el citoplasma desencadena la abertura de los conductos de calcio en la membrana celular (**conductos de calcio controlados por reservas [SOCC]**). La entrada de iones calcio en el interior de la célula sustituye la totalidad de calcio intracelular y rellena el retículo endoplásmico. Investigaciones recientes han identificado las relaciones físicas entre SOCC y las interacciones reguladoras de proteínas provenientes del retículo endoplásmico que "regulan" tales conductos.

Al igual que con otras moléculas que actúan como segundos mensajeros, el incremento de calcio en el citosol es rápido y es seguido por un decremento rápido. El movimiento de dichos iones fuera del citosol (a través de la membrana plasmática o de la membrana de almacenamiento interno) requiere el desplazamiento en contra de su gradiente electroquímico y necesita de energía. El desplazamiento de iones calcio fuera de la célula es facilitado por la adenosina trifosfatasa de calcio (Ca^{2+} ATPasa) de la membrana plasmática. También puede transportarse por un cotransportador bidireccional que intercambia tres iones sodio por cada ion de calcio estimulado por la energía almacenada en el gradiente electroquímico de iones sodio. El desplazamiento de calcio en las reservas internas parece ser acción de la **adenosina trifosfatasa de calcio del retículo sarcoplásmico o endoplásmico**, también conocida como **bomba SERCA.**

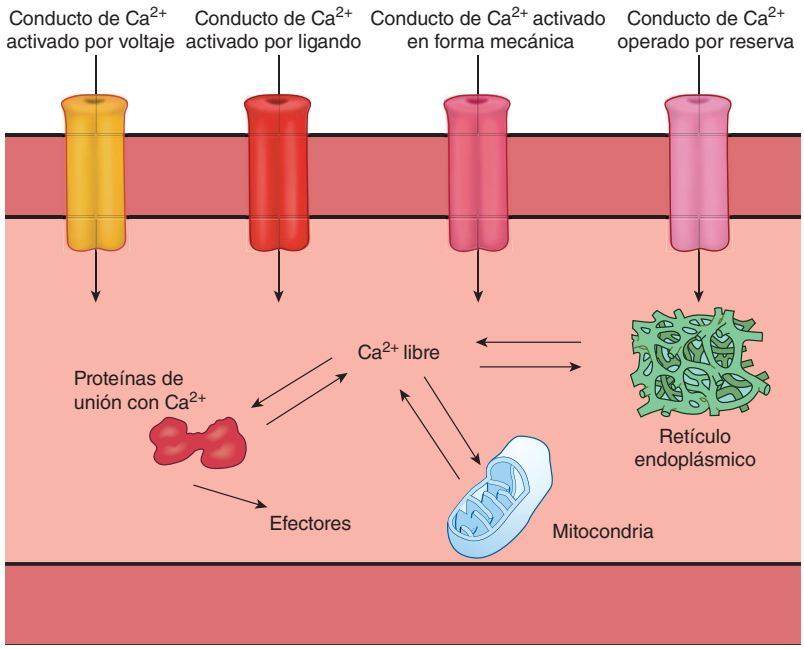


FIGURA 2-21 **Manejo del calcio en células de mamíferos.** El Ca^{2+} entra a la célula a través de diversos tipos de conductos. Además, el Ca^{2+} se almacena en el retículo endoplásmico (y en menor medida en la mitocondria), de donde puede liberarse para modificar la concentración de Ca^{2+} libre en el citoplasma. El Ca^{2+} libre puede unirse con proteínas, con diversos efectos fisiológicos subsiguientes. El Ca^{2+} puede eliminarse del citoplasma por acción de ATPasa en el retículo endoplásmico o en la membrana plasmática, o por intercambiadores de Na y Ca (no mostrados).

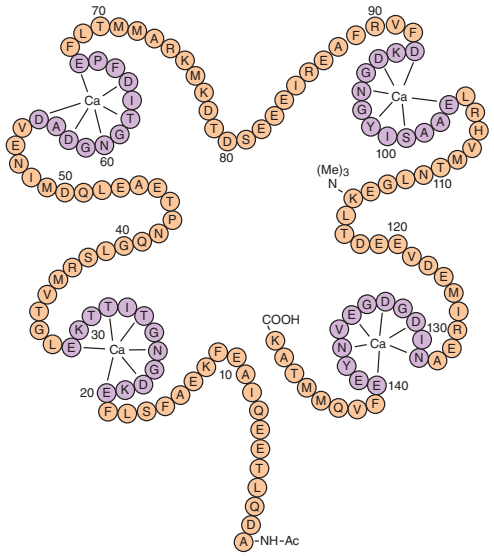


FIGURA 2-22 Estructura de la calmodulina del encéfalo bovino. Se utilizan abreviaturas de una letra para los residuos de aminoácidos. Obsérvense los cuatro dominios de calcio (residuos de color púrpura) rodeados a cada lado por hélices α. (Reproducido con autorización de Cheung WY: Calmodulin: An overview. Fed Proc 1982; May;41(7):2253-2257.)

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS DE CALCIO

Se han descrito muchas proteínas diferentes que transportan calcio, estas incluyen **troponina, calmodulina** y **calbindina**. La troponina es la proteína transportadora de calcio que participa en la contracción del músculo estriado (véase cap. 5). La calmodulina contiene 148 residuos de aminoácidos **(fig. 2-22)** y tiene cuatro dominios fijadores de calcio. Es singular porque el residuo de aminoácido 115 trimetilado está muy conservado y se encuentra en plantas y animales. Cuando la calmodulina se une al calcio, es capaz de activar cinco diferentes cinasas dependientes de calmodulina (CaMK; cuadro 2-4), entre otras proteínas. Una de las cinasas es la **cinasa de cadena ligera de miosina**, que fosforila a la miosina. Esto favorece la contracción del músculo liso. La cinasa dependiente de calmodulina I (CaMKI) y la cinasa dependiente de calmodulina II (CaMKII) participan en la función sináptica y la cinasa dependiente de calmodulina III (CaMKIII) se desempeña en la síntesis de proteínas. Otra proteína activada por calmodulina es la **calcineurina**, una fosfatasa que desactiva los conductos de calcio por desfosforilación. También posee una función prominente en la activación de los linfocitos T y es inhibida por algunos inmunodepresores.

MECANISMOS DE LAS DIVERSAS ACTIVIDADES DEL CALCIO

Parece difícil comprender cómo este ion intracelular puede tener efectos tan variados como segundo mensajero. Parte de la explicación es que el calcio puede generar diferentes efectos en altas y bajas concentraciones. Este ion es susceptible de encontrarse en altas concentraciones en el sitio de su liberación de un organelo o conducto (**estallido de iones calcio**) y la reducción subsiguiente de sus valores después de su difusión en toda la célula. Algunos de los cambios generados duran más que el aumento en la concentración intracelular de calcio por la manera en que se unen a algunas de las proteínas transportadoras de calcio. Además, una vez liberadas, las concentraciones intracelulares de calcio con frecuencia varían a intervalos regulares y hay indicios que la secuencia y, en menor medida, la amplitud de las variaciones codifica la información para los mecanismos efectores. Por último, los incrementos en la concentración intracelular de calcio pueden expandirse a las células vecinas en forma de cola, con producción de fenómenos coordinados, como el latido rítmico en los cilios en el epitelio de las vías respiratorias.

PROTEÍNAS G

Una modalidad frecuente de generar una señal para obtener un efecto biológico en el interior de la célula es a través de las proteínas reguladoras de nucleótidos, las cuales son sensibles de activarse luego de la unión a GTP (**proteínas G**). Cuando una señal activadora llega a una proteína G, la proteína intercambia GDP por GTP. El complejo GTP-proteína desencadena el efecto activador de la proteína G. La actividad inherente de la guanosina trifosfatasa (GTPasa) de la proteína convierte GTP a GDP, con restablecimiento de la proteína G a un estado de reposo e inactividad. Las proteínas G pueden dividirse en dos grupos principales que participan en la señalización celular: **proteínas G pequeñas** y **proteínas G heterotriméricas**. Otros grupos que tienen regulación similar y que son importantes en la fisiología celular incluyen factores de elongación, dinamina y translocación de GTPasas.

Hay seis familias diferentes de proteínas G pequeñas (o **GTPasas pequeñas**), las cuales están sumamente reguladas. Las **proteínas activadoras de GTPasa activadora de proteínas (GAP)** tienden a inactivar proteínas G pequeñas al favorecer la hidrólisis del GTP a difosfato de guanosina en un sitio de acción central. Los **factores intercambiadores de guanina (GEF)** tienden a activar proteínas G pequeñas al favorecer el intercambio de GDP por GTP en el sitio activo. Algunas de las proteínas G pequeñas contienen modificaciones lipídicas que ayudan a fijarlas a las membranas, en tanto que otras son libres para difundir a través del citosol. Las proteínas G pequeñas participan en muchas funciones celulares. Miembros de la familia Rab regulan la tasa de tránsito vesicular entre el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, los lisosomas, los endosomas y la membrana celular. Otra familia de proteínas transportadoras pequeñas de GTP, la familia Rho/Rac, media interacciones entre el citoesqueleto y la membrana celular. La familia Ras, regula el crecimiento al transmitir las señales de la membrana celular al núcleo.

Otra familia de proteínas G, las grandes **proteínas G heterotriméricas,** acoplan receptores de superficie celular con unidades catalíticas que catalizan la formación intracelular de segundos mensajeros o que acoplan los receptores directamente a los conductos iónicos. Pese al conocimiento de las proteínas G pequeñas descritas antes, las proteínas G heterotriméricas con frecuencia se denominan de manera corta como "proteína G", porque fueron las primeras en ser identificadas. Las proteínas G heterotriméricas están constituidas por tres subunidades designadas como α, β y γ **(fig. 2-23)**. Las subunidades α y γ tienen modificaciones lipídicas que las fijan a las proteínas de la membrana plasmática. La subunidad α se une a GDP. Cuando un ligando se vincula con un receptor acoplado a proteína G (GPCR, *G-protein–coupled receptor*), este GDP es intercambiado por

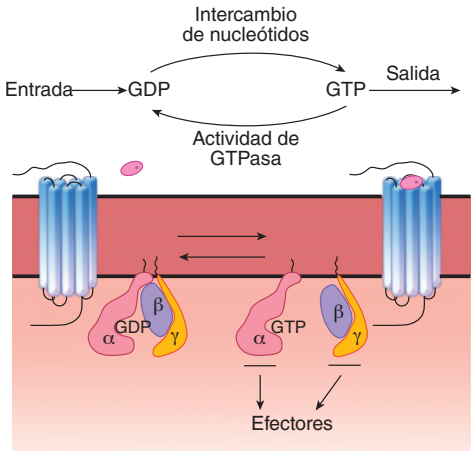


FIGURA 2-23 **Proteínas G heterotriméricas. Arriba:** resumen de las reacciones generales que ocurren en la subunidad Gα. **Abajo:** cuando el ligando (cuadro) se une al receptor acoplado a proteínas G en la membrana celular, el GTP sustituye al difosfato de guanosina (GDP) en la subunidad α. El GTP-α se separa de la subunidad βγ y activa varios efectores, lo cual origina efectos fisiológicos. La actividad intrínseca de la trifosfatasa de guanosina (GTPasa) del GTP-α convierte GTP a difosfato de guanosina, lo cual permite la vinculación de las subunidades α, β y γ.

GTP y la subunidad α se separa de las subunidades combinadas β y γ. La subunidad α separada desencadena muchos efectos biológicos. Las subunidades β y γ tienen vinculación estrecha en la célula y, en conjunto, forman una molécula de señalización que también activa diversos efectores. La actividad intrínseca de la GTPasa de la subunidad α convierte GTP a GDP y esto conduce a una nueva asociación de las subunidades β y γ con la subunidad α y la terminación de la activación del efector. La actividad de GTPasa de la subunidad α puede acelerarse por la familia de **reguladores de señalización de la proteína G (RGS, *regulators of G protein signaling*).**

Las proteínas G heterotriméricas transmiten señales de más de 1 000 receptores acoplados a proteína G y sus efectores en las células incluyen conductos iónicos y enzimas. Hay 20 genes para la subunidad α, seis para la subunidad β y 12 para la γ, lo cual permite la formación de más de 1 400 combinaciones α, β y γ. No todas las combinaciones ocurren en la célula, pero se han registrado correctamente más de 20 diferentes proteínas G heterotriméricas en la señalización celular. Estas pueden dividirse en cinco familias, cada una de las cuales tiene un grupo relativamente característico de efectores.

RECEPTORES ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

Todos los **receptores heterotriméricos acoplados a proteína G,** identificados hasta la fecha, son proteínas que abarcan las membranas celulares siete veces. Por su estructura, se han denominado **receptores de siete hélices** o **receptores serpentinos**. Se ha clonado gran número de éstos y sus funciones son múltiples y diversas; lo anterior lo destaca la extensa variedad de ligandos que actúan en GPCR (cuadro 2-5). En la figura 2-24 se incluyen las estructuras de cuatro GPCR. Estos receptores se ensamblan en una estructura con forma de barril. Hasta la unión con el ligando, un cambio conformacional activa una proteína G heterotrimérica en reposo relacionada con una hoja citoplásmica de la membrana plasmática. La activación de un solo receptor puede producir una, 10 o más proteínas G heterotriméricas, lo cual hace posible la amplificación y la transducción de primer mensajero. Los receptores unidos pueden inactivarse hasta limitar la intensidad de la señalización celular. Esto con frecuencia ocurre a través de la fosforilación del lado citoplásmico del receptor. Dada la diversidad e importancia de las vías de señalización celular, los GPCR constituyen "objetivos" fundamentales en el descubrimiento y la síntesis de fármacos (recuadro clínico 2-8).

CUADRO 2-5 **Ejemplos de ligandos para receptores acoplados a proteínas G**

Clase	Ligando
Neurotransmisores	Adrenalina Noradrenalina Dopamina 5-Hidroxitriptamina Histamina Acetilcolina Adenosina Opioides
Taquicininas	Sustancia P Neurocinina A Neuropéptido K
Otros péptidos	Angiotensina II Arginina vasopresina Oxitocina VIP, GRP, TRH, PTH
Hormonas glucoproteínicas	TSH, FSH, LH, hCG
Derivados del ácido araquidónico	Tromboxanos A_2
Otros	Odoríferos Estímulos gustativos Endotelinas Factor activador de las plaquetas Canabinoides Luz

FSH, hormona foliculoestimulante; GRP, péptido liberador de gastrina; hCG, gonadotropina coriónica humana LH, hormona luteinizante; PTH, hormona paratiroidea; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante de tiroides VIP, péptido intestinal vasoactivo.

TRIFOSFATO DE INOSITOL Y DIACILGLICEROL COMO SEGUNDOS MENSAJEROS

A menudo el **IP_3** es el vínculo entre la unión del ligando a la membrana que actúa a través de los iones calcio con incremento rápido en la concentración citoplásmica de este ion. Cuando uno de estos ligandos se une a su receptor, la activación del receptor origina la actividad de la fosfolipasa C (PLC) en la síntesis interna de la membrana. Los ligandos unidos a los receptores acoplados a proteína G pueden hacer esto a través de proteínas G_q heterotriméricas, en tanto que los ligandos que se unen a receptores de la tirosina cinasa pueden realizar esto a través de otras vías de señalización celular.

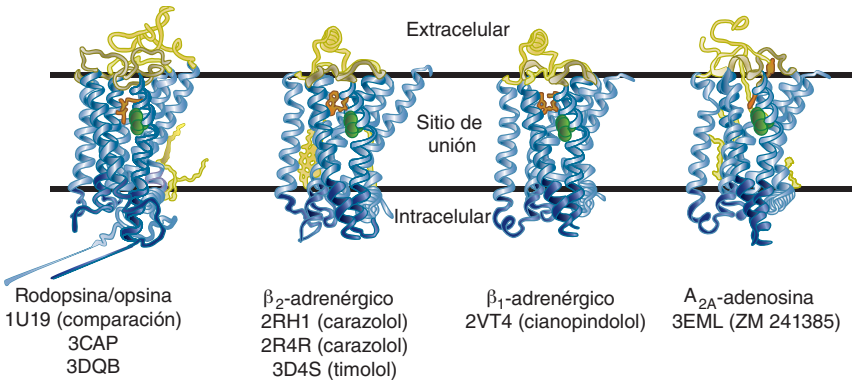


FIGURA 2-24 Estructuras representativas de los cuatro receptores acoplados a proteína G, captadas de estructuras cristalinas disueltas. Cada grupo de receptores está representado por una estructura, todas con la misma orientación y esquema de color: las hélices transmembrana tienen color azul pálido; las regiones intracelulares tienen color azul oscuro y las extracelulares, color pardo. Cada ligando tiene color naranja y se le representa en la forma de barras; los lípidos ligados tienen color amarillo y el residuo triptofánico conservado, asume la forma de esferas y tiene color verde. La figura destaca las diferencias observadas en los dominios extracelular e intracelular y también las pequeñas diferencias detectadas en las orientaciones de unión de ligandos en los cuatro ligandos con GPCR. (Reproducido con autorización de Hanson MA, Stevens RC: Discovery of new GPCR biology; one receptor structure at a time. Structure 1988 Jan 14:17(1):8-14.)

La fosfolipasa C tiene al menos ocho isoformas; fosfolipasa C β es activada por proteínas G heterotriméricas, en tanto que las formas fosfolipasa C γ inician su actividad a través de los receptores de tirosina cinasa. Las isoformas fosfolipasa C pueden catalizar la hidrólisis del lípido de membrana 4,5-difosfato de fosfatidilinositol (PIP_2) para formar trifosfato de inositol y **diacilglicerol (DAG)** (fig. 2-25). El trifosfato de inositol difunde al retículo endoplásmico, donde desencadena la liberación de iones calcio en el citoplasma por la unión con el receptor de trifosfato de inositol, un conducto de calcio controlado por ligando (fig. 2-26). El diacilglicerol también es un segundo mensajero; éste permanece en la membrana celular, donde activa una de varias isoformas de **proteína cinasa C.**

RECUADRO CLÍNICO 2-8

Descubrimiento y síntesis de fármacos: obtención de productos con acción en los receptores acoplados de proteína G (GPCR)

Los receptores acoplados de proteína G (GPCR, *G-Protein Coupled Receptors*) constituyen algunas de las moléculas investigadas con mayor interés en la industria farmacéutica y representan, en promedio, 40% de todos los fármacos en el comercio hoy día. Las proteínas muestran actividad prácticamente en todos los órganos y sistemas y brindan oportunidades de muy diversa índole como "blancos" terapéuticos en terrenos como cáncer, disfunción cardiaca, diabetes, trastornos del sistema nervioso central, obesidad, inflamación y dolor. Las características de los receptores en cuestión que les permiten ser el sitio en que actúe el fármaco, incluyen su especificidad para reconocer ligandos extracelulares para desencadenar una respuesta celular; el sitio de los GPCR en la superficie celular que los torna accesibles a nuevos ligandos o fármacos y su prevalencia en su capacidad de originar alteraciones y enfermedades en los seres humanos.

Entre los ejemplos específicos de resultados satisfactorios en tomar a GPCR como sitio de acción de fármacos están los dos tipos de **receptores histamínicos**.

Los antagonistas del **receptor histamínico-1** y el tratamiento de alergias. Los alérgenos inducen a las células cebadas locales o a los basófilos para liberar histamina en las vías respiratorias. Un sitio de acción primaria de la histamina sería el receptor H_1 en varios tipos de células de las vías mencionadas, lo cual podría originar prurito transitorio, estornudos, rinorrea y congestión nasal. Se conocen diversos fármacos que han mejorado la selectividad por receptores H_1 periféricos y que se usan hoy día para bloquear la activación histamínica del receptor H_1 y con ello limitar los efectos del alérgeno en las zonas altas de las vías respiratorias. Entre los antagonistas de esta categoría que se distribuyen en el mercado están loratadina, fexofenadina, cetirizina y desloratadina. Las generaciones "segunda" y "tercera" de los antagonistas del receptor mencionado han mejorado su especificidad y han disminuido sus reacciones adversas (como somnolencia y disfunciones del sistema nervioso central) que surgían con algunos de los productos de la "primera generación" introducidos a finales del decenio de 1930 y sintetizados en abundancia en los 40 años siguientes.

Antagonistas de **receptores histamínicos-2**: tratamiento del exceso de acidez estomacal. La hiperacidez estomacal puede ocasionar enfermedad por reflujo gastroesofágico e incluso síntomas ulceropépticos. Es posible estimular a las células parietales del estómago para que produzcan ácido por medio de la acción de la histamina en el receptor H_2. La hiperacidez gástrica causa pirosis. Los antagonistas de los bloqueadores del receptor H_2 aminoran la producción de ácido al evitar que surjan señales del receptor mencionado que culminen en la producción de ácido gástrico. Se conocen algunos fármacos (como ranitidina, famotidina, cimetidina y nizatidina) que bloquean específicamente el receptor H_2 y con ello disminuye la producción excesiva de ácido.

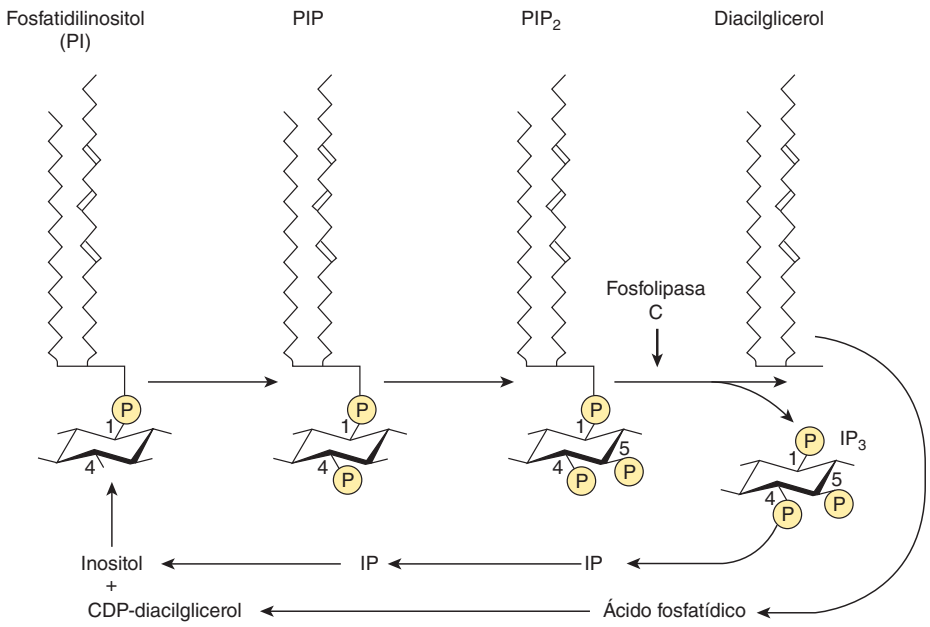


FIGURA 2-25 Metabolismo del fosfatidilinositol en las membranas celulares. El fosfatidilinositol sufre fosforilaciones sucesivas para dar origen a fosfatidilinositol 4-fosfato (PIP) y más tarde a fosfatidilinositol 4,5 difosfato (PIP_2). La fosfolipasa C_β y la fosfolipasa C_γ catalizan el desdoblamiento de PIP_2 a inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol. También pueden formarse otros fosfatos de inositol y derivados del fosfatidilinositol. El trifosfato de inositol se desfosforila hasta inositol y el diacilglicerol se metaboliza a difosfato de citocina (CDP)-diacilglicerol. El CDP-diacilglicerol y el inositol se combinan para formar fosfatidilinositol, completando el ciclo. (Modificado con autorización de Berridge MJ: Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers. Biochem J 1984; June 1;220(2):345-360.)

MONOFOSFATO DE ADENOSINA CÍCLICO

Otro segundo mensajero de importancia es el monofosfato de adenosina cíclico (**AMP cíclico [cAMP]**; fig. 2-27). El cAMP se forma a partir de ATP por la acción de la enzima **adenilil ciclasa** y se convierte a la forma fisiológicamente inactiva 5'AMP por actividad de la enzima **fosfodiesterasa**. Algunas de las isoformas de fosfodiesterasa que desdoblan cAMP son inhibidas por metilxantinas, como cafeína y teofilina. Como consecuencia, estos compuestos pueden aumentar los efectos hormonales y de transmisión mediados por cAMP. El AMP cíclico activa una de las proteínas cinasas

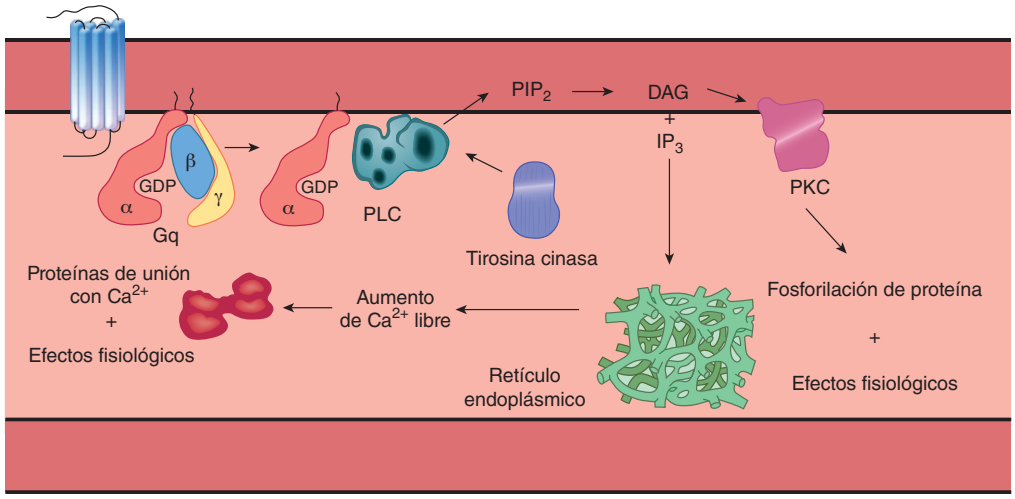


FIGURA 2-26 Diagrama de la liberación de trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG) como segundos mensajeros. La unión del ligando con el receptor acoplado con proteína G activa la fosfolipasa C $(PLC)_\beta$. Otra alternativa es que la activación de los receptores con los dominios de tirosina cinasa intracelulares pueda activar la PLC_γ. La hidrólisis consecuente del 4,5-difosfato de fosfatidilinositol (PIP_2) produce IP_3, que libera Ca^{2+} del retículo endoplásmico (ER) y DAG, que activa la proteína cinasa C (PKC). CaBP, proteínas de unión con Ca^{2+}; ISF, líquido intersticial.

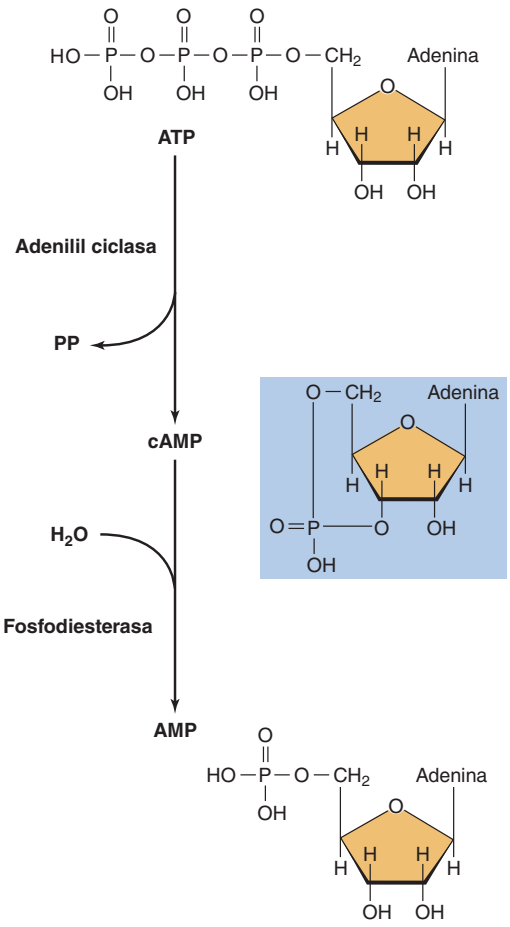


FIGURA 2-27 Síntesis y metabolismo del cAMP. Este último es un segundo mensajero que se forma por desdoblamiento de ATP por acción de la adenilil ciclasa, que a su vez, es desdoblado por acción de la enzima fosfodiesterasa.

dependientes de nucleótidos cíclicos (**proteína cinasa A [PKA]**) que, al igual que la proteína cinasa C, cataliza la fosforilación de proteínas, cambia su conformación y altera su actividad. Además, la subunidad catalítica activa de la PKA desplaza al núcleo y origina la fosforilación de la **proteína transportadora de elementos de respuesta al monofosfato de adenosina cíclico (CREB)**. Este factor de transcripción se une al ácido desoxirribonucleico y altera la transcripción de diversos genes.

PRODUCCIÓN DE cAMP POR LA ADENILIL CICLASA

La adenilil ciclasa es una proteína de la membrana que tiene 12 regiones transmembrana. Se han descrito 10 isoformas de esta enzima y cada una posee propiedades reguladoras distintas, lo cual hace posible que la vía de cAMP se ajuste a las necesidades específicas de los tejidos. Las proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s) generan activación, en tanto las proteínas G heterotriméricas inhibidoras (G_i) inactivan a la adenilil ciclasa (fig. 2-28). Cuando se une el ligando apropiado al receptor estimulador, la subunidad G_s α activa una de

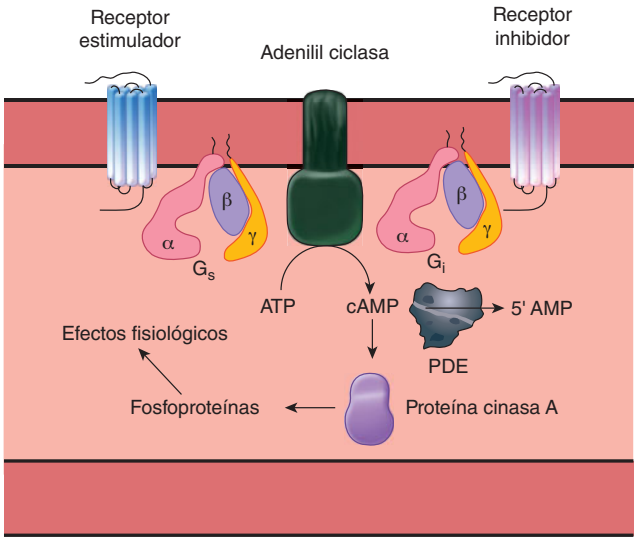


FIGURA 2-28 Sistema del cAMP. La activación de la adenilil ciclasa cataliza la conversión de trifosfato de adenosina (ATP) a cAMP. Este último activa a la PKA, que causa la fosforilación de proteínas, generando los efectos fisiológicos. Los ligandos estimuladores se unen a los receptores estimuladores y activan a la adenilil ciclasa a través de la proteína G heterotrimérica estimuladora (G_s). Los ligandos inhibidores bloquean a la adenilil ciclasa a través de receptores inhibidores y de la proteína G heterotrimérica inhibidora (G_i).

las adenilil ciclasas. En cambio, cuando el ligando apropiado se vincula con un receptor inhibidor, la subunidad G_i α inhibe a la adenilil ciclasa. Los receptores son específicos y responden con umbrales bajos sólo a un ligando o un grupo selecto de ligandos relacionados. No obstante, las proteínas G heterotriméricas median los efectos estimuladores e inhibidores originados por diferentes ligandos. Además, ocurre un efecto cruzado entre el sistema de fosfolipasa C y el sistema de adenilil ciclasa, porque varias de las isoformas de esta última son estimuladas por calmodulina. Por último, los efectos de la PKA y de la proteína cinasa C son muy amplios y pueden afectarse de manera directa o indirecta por la actividad de la adenilil ciclasa. La relación estrecha entre la activación de las proteínas G y la adenilil ciclasa permite la regulación espacial de la producción de cAMP. Todos estos acontecimientos y otros hacen posible el ajuste fino de la respuesta de dicho monofosfato para un resultado fisiológico particular en la célula.

Dos toxinas bacterianas tienen efectos importantes sobre la adenilil ciclasa y son mediadas por proteínas G. Una subunidad A de la **toxina del cólera** cataliza la transferencia de ADP ribosa a un residuo de arginina en la mitad de la subunidad α de G_s. Esto bloquea la actividad de GTPasa, con estimulación prolongada de la adenilil ciclasa. La **toxina de tos ferina** cataliza la ribosilación de ADP de un residuo de cisteína cerca de la región carboxilo terminal de la subunidad α de G_i. Además de las implicaciones de estas alteraciones en procesos patológicos, ambas toxinas se utilizan para investigación básica de la función de proteínas G. El compuesto forskolina también estimula la adenilil ciclasa por acción directa en la enzima, y a menudo se usa en estudios de investigación para valorar las contribuciones de la adenilil ciclasa/cAMP a la fisiología celular.

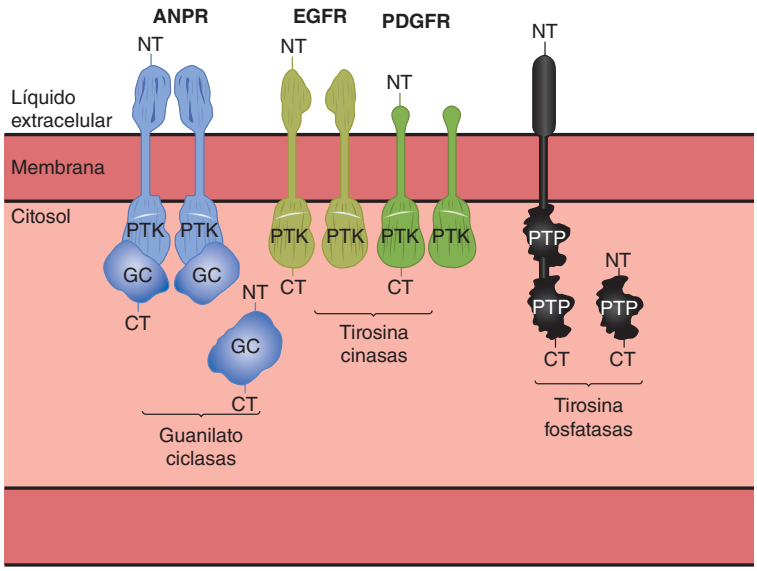


FIGURA 2-29 **Diagrama de las guanilil ciclasas, tirosina cinasas y tirosina fosfatasas.** NT se refiere al extremo amino (NH_2) y CT al extremo carboxilo de cada proteína. Las moléculas individuales son las siguientes: ANP, péptido natriurético auricular; GC, dominio de la guanilil ciclasa; EGFR, receptor para el factor de crecimiento epidérmico; PDGFR, receptor para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PTK, dominio de proteína tirosina cinasa (PTK está inactiva en la guanilato ciclasa); PTP, dominio tirosina fosfatasa.

GUANILIL CICLASA

Otro nucleótido cíclico de importancia fisiológica es el **monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico** o **cGMP**); es importante en las células de los conos y los bastones para la visión. Asimismo, hay conductos iónicos regulados por cGMP y este activa la cinasa dependiente de cGMP, con la producción de diversos efectos fisiológicos.

Las guanilil ciclasas constituyen una familia de enzimas que cataliza la formación de cGMP. Se conocen dos formas (fig. 2-29). Una tiene un dominio extracelular amino terminal que es un receptor, un dominio único transmembrana y una porción citoplásmica con actividad catalítica de guanilil ciclasa. Se han identificado tres de tales guanilil ciclasas. Dos son receptores para péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*; también conocido como factor natriurético auricular) y un tercero se une a la enterotoxina de *Escherichia coli* y al polipéptido gastrointestinal guanilina. La otra forma de guanilil ciclasa es soluble, contiene un grupo hem y no está unida a la membrana. Parece haber varias isoformas de enzimas intracelulares, que son activadas por el óxido nítrico (NO) y los compuestos que lo contienen.

FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento se han tornado gradualmente más importantes en muchos aspectos de la fisiología. Son polipéptidos y proteínas que por conveniencia se dividen en tres grupos. Uno de ellos está constituido por agentes que favorecen la multiplicación o el desarrollo de diversos tipos de células, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), activinas e inhibinas y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Se han descrito más de 20 de estos factores. Las citocinas conforman un segundo grupo de factores, que son producidos por macrófagos y linfocitos, así como por otras células; son importantes en la regulación del sistema inmunitario (véase cap. 3). De nuevo, se han descrito más de 20 sustancias de este grupo. El tercer grupo está constituido por factores estimuladores de las colonias, que regulan la proliferación y la maduración de eritrocitos y leucocitos.

Los receptores para factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) y muchos otros factores que aceleran la multiplicación y el crecimiento celulares, tienen un solo dominio que abarca la membrana, con un dominio intracelular de tirosina cinasa (fig. 2-29). Cuando el ligando se une a un receptor de tirosina cinasa, en primer lugar causa la dimerización de los receptores similares. La dimerización origina activación parcial de los dominios intracelulares de tirosina cinasa y la fosforilación cruzada para la activación plena de cada uno. Una de las vías activadas por fosforilación conduce, a través de Ras (una proteína G pequeña), a proteína cinasa activada por mitógeno (MAP) y, por último, a la producción de factores de transcripción en el núcleo que alteran la expresión genética (fig. 2-30).

Los receptores para citocinas y los factores estimuladores de las colonias difieren de los otros factores de crecimiento en cuanto a que la mayor parte de ellos no tiene dominios de tirosina cinasa en sus porciones citoplásmicas y algunos muestran poca o ninguna cola citoplásmica. No obstante, inician la actividad de la tirosina cinasa en el citoplasma. En particular, activan las denominadas tirosinas cinasas de Janus (**JAK**) en el citoplasma (fig. 2-31). Estas a su vez fosforilan proteínas **transductoras de señales de la transcripción activada (STAT).** Estas últimas, fosforiladas, forman homodímeros y heterodímeros y se desplazan hacia el núcleo, donde actúan como factores de transcripción. Hay cuatro JAK conocidos para mamíferos y siete proteínas transductoras de señales de la transcripción activada conocidas. Es de interés que la vía cinasas de tirosina Janus-proteínas transductoras de señales de la transcripción activada (JAK-STAT) puede activarse por la hormona de crecimiento y es otra vía directa importante de la superficie celular al núcleo. Es

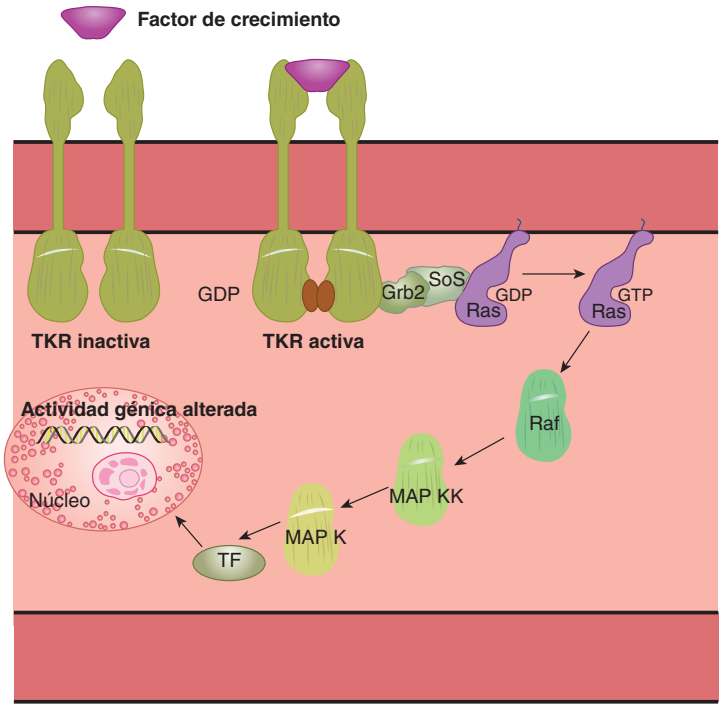


FIGURA 2-30 Una de las vías directas por la que los factores de crecimiento alteran la actividad génica. TKR, dominio tirosina cinasa; Grb2, activador/controlador Ras; Sos, activador Ras; Ras, producto del gen *ras*; MAP K, proteína cinasa activada por mitógeno; MAP KK, cinasa cinasa de MAP; TF, factores de transcripción; existe comunicación cruzada entre esta vía y la vía del cAMP, así como con la vía de IP_3-DAG.

de importancia que las vías de Ras y JAK-STAT son complejas y hay comunicación cruzada entre ellas y con otras vías de señalización mencionadas antes.

Por último, nótese que el tema de segundos mensajeros y señalización intracelular es sumamente complejo, con múltiples vías e interacciones. En un libro como este, sólo es posible enumerar y mencionar en general la información que será útil para que el lector comprenda el resto de los aspectos de la fisiología **(recuadro clínico 2-9)**.

HOMEOSTASIS

El entorno real de las células corporales es el componente intersticial de líquido extracelular. El funcionamiento normal de las células depende de la constancia de este líquido y no es de sorprender que los animales multicelulares hayan desarrollado un número inmenso de mecanismos reguladores para mantenerlo en equilibrio. Para describir "los diversos procesos fisiológicos que sirven para restablecer el estado normal, una vez que éste ha sido alterado", W. B. Cannon acuñó el término **homeostasis**. Las propiedades amortiguadoras de los líquidos corporales y los ajustes renales y respiratorios para corregir la presencia de cantidades excesivas de ácidos o álcalis son ejemplos de mecanismos homeostáticos. Hay incontables ejemplos y gran parte de la fisiología revisa los mecanismos reguladores que actúan para preservar el equilibrio del medio interno. Muchos de estos procesos reguladores operan con base en el principio de retroalimentación negativa; las desviaciones de un punto de ajuste normal dado se detectan por un sensor y las señales provenientes de éste desencadenan cambios compensadores que continúan hasta que se alcanza de nuevo el punto de ajuste.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La célula y los organelos intracelulares están rodeados de membranas semipermeables. Las membranas biológicas poseen un centro de bicapa de lípidos, lleno de proteínas estructurales y funcionales, mismas que contribuyen en gran medida a las propiedades semipermeables de las membranas mencionadas.
- Las células contienen diversos organelos que realizan funciones especializadas. El núcleo es un organelo que contiene el DNA celular y es el sitio de transcripción. El retículo endoplásmico y el aparato de Golgi son importantes en el "procesamiento" de proteínas y el envío de estas últimas hacia compartimientos intracelulares específicos. Los lisosomas y los peroxisomas son organelos de membrana que contribuyen al procesamiento de proteínas y lípidos. Las mitocondrias son organelos que permiten la fosforilación oxidativa en células eucariotas y también son importantes en la señalización celular especializada.
- El citoesqueleto es una red constituida por tres tipos de filamentos que proporciona integridad estructural a la célula y un medio para el desplazamiento de los organelos y de otras estructuras. Los filamentos de actina son importantes en la contracción celular, migración y señalización. Los filamentos de actina también proporcionan la estructura básica para la contracción muscular. Los filamentos intermedios son sobre todo de tipo estructural. Los microtúbulos proveen una estructura dinámica a las células que permite el movimiento de los componentes celulares en el interior de la misma.
- Hay tres superfamilias de proteínas motoras en la célula que utilizan la energía del ATP para producir fuerza, movimiento, o ambos. La miosina es un generador de fuerza para la contracción de la célula muscular. Las miosinas celulares que interactúan con

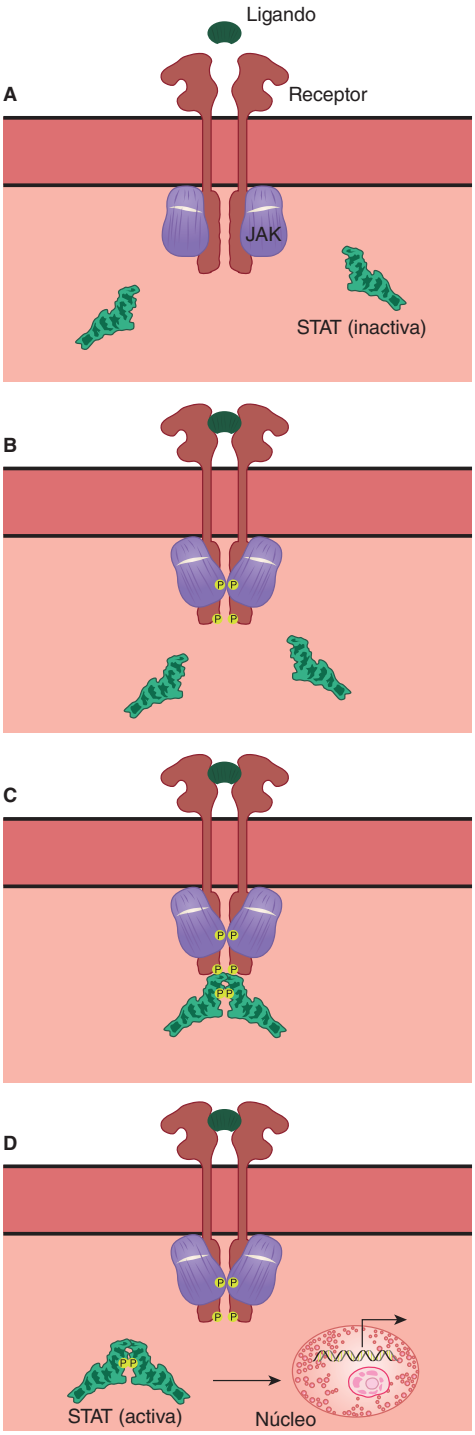


FIGURA 2-31 Transducción de señal a través de la vía JAK-STAT. **A)** Las JAK inactivas se relacionan con receptores individuales. **B)** La unión con el ligando conduce a la dimerización del receptor y las JAK de activación que fosforilan los residuos de tirosina en receptores opositores y sus JAK relacionadas. **C)** Luego las STAT se relacionan con los receptores fosforilados y a su vez, las JAK fosforilan estas STAT. **D)** Las STAT fosforiladas se dimerizan y se desplazan al núcleo, donde se unen con elementos de respuesta en el DNA.

RECUADRO CLÍNICO 2-9

Enfermedades causadas por receptores y proteínas G

Muchas entidades patológicas han sido rastreadas hasta mutaciones en los genes para receptores. Por ejemplo, las mutaciones de receptores con pérdida de la función que originan trastornos han sido detectados para el receptor de 1,25-dihidroxicolecalciferol y el receptor de insulina. Otras enfermedades son generadas por la producción de anticuerpos contra receptores. Así, los anticuerpos contra los receptores de hormona estimulante de tiroides (TSH) causan enfermedad de Graves y los anticuerpos contra receptores nicotínicos de acetilcolina originan miastenia grave.

Un ejemplo de pérdida de la función del receptor es la diabetes insípida nefrógena que es causada por pérdida de la capacidad de los receptores mutados de vasopresina V_2 para mediar la concentración de la orina. Los receptores mutantes pueden incrementar o perder su función. Una mutación de ganancia de función del receptor de iones calcio propicia inhibición excesiva de la secreción de hormona paratiroidea e hipocalcemia hipercalciúrica familiar. Las proteínas G pueden causar mutaciones con reducción o incremento de la función que producen enfermedades **(cuadro 2-6)**. En una modalidad de seudohipoparatiroidismo, una proteína G heterotrimérica estimuladora α no responde a la hormona paratiroidea, lo cual genera síntomas de hipoparatiroidismo sin disminución en las concentraciones circulantes de hormona paratiroidea. La testotoxicosis es un padecimiento interesante que combina la pérdida y la ganancia de la función. En este trastorno, una mutación activadora de proteína G heterotrimérica α estimuladora causa secreción excesiva de testosterona y maduración sexual prepuberal. Sin embargo, esta mutación es sensible a temperatura y se activa solo con temperaturas relativamente bajas de los testículos (33°C). A 37°C, la temperatura normal del resto del cuerpo, se sustituye el decremento de la función con la producción de hipoparatiroidismo y disminución de la respuesta a la hormona estimulante de tiroides. Una mutación activadora diferente en proteína G heterotrimérica estimuladora α se vincula con áreas de pigmentación cutánea con bordes rugosos e hipercortisolismo, el síndrome de McCune-Albright. Esta mutación aparece durante el desarrollo fetal, creando un mosaico de células normales y anómalas. Una tercera mutación en la proteína G heterotrimérica estimuladora α reduce su actividad intrínseca de trifosfatasa de guanosina. Como consecuencia, es mucho más activa de lo normal y se produce cAMP en exceso. Esto da lugar a hiperplasia y, por último, a neoplasia en las células somatotrofas de la hipófisis anterior. Casi 40% de los tumores somatotrofos que causan acromegalia contiene mutaciones somáticas de este tipo.

el citoesqueleto (sobre todo filamentos delgados) para participar en la contracción y en el movimiento del contenido celular. Las cinesinas y las dineínas celulares son proteínas motoras que interactúan principalmente con los microtúbulos para desplazar la carga alrededor de las células.

CUADRO 2-6 Ejemplos de anomalías causadas por mutaciones con pérdida o ganancia de la función de proteínas G heterotriméricas acopladas a receptores y proteínas G

Sitio	Tipo de mutación	Enfermedad
Receptor		
Opsinas de conos	Pérdida	Ceguera al color
Rodopsina	Pérdida	Nictalopía congénita; dos modalidades de retinitis pigmentosa
Vasopresina V_2	Pérdida	Diabetes insípida electrógena relacionada con el cromosoma X
ACTH	Pérdida	Deficiencia familiar de glucocorticoides
LH	Ganancia	Pubertad precoz masculina familiar
TSH	Ganancia	Hipertiroidismo familiar no autoinmunitario
TSH	Pérdida	Hipotiroidismo familiar
Calcio	Ganancia	Hipocalcemia hipercalciúrica familiar
Tromboxano A_2	Pérdida	Hemorragia congénita
Endotelina B	Pérdida	Enfermedad de Hirschprung
Proteína G		
G_s α	Pérdida	Seudohipotiroidismo tipo 1a
G_s α	Ganancia/pérdida	Testotoxicosis
G_s α	Ganancia (mosaicismo)	Síndrome de McCune-Albright
G_s α	Ganancia	Adenomas somatotrofos con acromegalia
G_i α	Ganancia	Tumores ováricos y suprarrenales

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de tiroides.

- Las moléculas de adhesión celular colaboran en mantener unidas las células una con otra o con la matriz extracelular y para hacer posible el inicio de la señalización celular. Hay cuatro familias principales de estas proteínas: integrinas, inmunoglobulinas, caderinas y selectinas.
- Las células contienen diferentes complejos proteínicos que actúan como conexiones con otras células o con la matriz extracelular. Las uniones estrechas proporcionan cúmulos intercelulares que unen a las células en una barrera hística regulada y también suministran un mecanismo de barrera para el movimiento de las proteínas en la membrana celular. Las uniones celulares intercomunican las células de modo que ocurra el paso directo de moléculas pequeñas entre dos células. Los desmosomas y las uniones adherentes son estructuras especializadas que conservan unidas a las células. Los hemidesmosomas y las adhesiones focales unen las células a su lámina basal.
- La exocitosis y endocitosis son fenómenos de la función vesicular que hacen posible el movimiento de proteínas y lípidos en el interior y el exterior de la célula y en la membrana plasmática. La exocitosis puede ser constitutiva o no constitutiva; ambas corresponden a procesos regulados que requieren proteínas especializadas para la función vesicular. La endocitosis es la formación de vesículas en la membrana plasmática para captar el material del espacio extracelular hacia el interior de la célula.
- Las células pueden comunicarse con otras a través de mensajeros químicos. Por lo regular, los mensajeros individuales (ligandos) se unen a un receptor en la membrana plasmática para iniciar los cambios intracelulares que conducen a los cambios fisiológicos. Las familias de receptores de membrana plasmática incluyen los conductos iónicos, receptores acoplados a proteína G o a diversos receptores vinculados con enzimas (p. ej., receptores de tirosina cinasa). Hay receptores citosólicos adicionales (p. ej., receptores de esteroides) que pueden unirse a compuestos embebidos en la membrana. La activación de receptores propicia cambios celulares que abarcan modificaciones en el potencial de membrana, activación de proteínas G heterotriméricas, incremento de las moléculas de segundo mensajero o el inicio de la transcripción.
- Los segundos mensajeros son moléculas que sufren cambios rápidos en su concentración en la célula después del reconocimiento de un mensajero primario. Moléculas que con frecuencia actúan como segundo mensajero incluyen iones calcio, cAMP, cGMP, trifosfato de inositol (IP_3) y óxido nítrico (NO).

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. La Na, K ATPasa electrógena desempeña una función crítica en la fisiología celular al:
   A. utilizar la energía en el ATP para obtener de la célula tres iones sodio e intercambiarlos por dos iones potasio hacia el interior de la célula
   B. usar la energía del ATP para obtener de la célula tres iones potasio e intercambiarlos por dos iones sodio hacia el interior de la célula
   C. utilizar la energía para desplazar los iones sodio hacia el interior de la célula o los iones potasio hacia el exterior de la célula para la síntesis de ATP
   D. usar la energía para desplazar iones de sodio fuera de la célula o iones potasio hacia el interior de la célula para la síntesis de ATP.
2. Las membranas celulares:
   A. contienen relativamente pocas moléculas proteínicas
   B. poseen muchas moléculas de carbohidratos
   C. tienen permeabilidad irrestricta a los electrólitos, pero no a las proteínas
   D. portan un contenido proteínico y lipídico dependiente de su ubicación en el interior de la célula
   E. tienen una composición estable a lo largo de la vida de la célula.
3. Los segundos mensajeros:
   A. son sustancias que interactúan con el primer mensajero fuera de la célula
   B. son sustancias que se unen con el primer mensajero en la membrana celular

C. son hormonas secretadas por las células en respuesta a la estimulación por otra hormona
D. median las respuestas intracelulares a diferentes hormonas y neurotransmisores
E. no se forman en el encéfalo.

4. El complejo de Golgi:
   A. es un organelo que participa en el desdoblamiento de proteínas y lípidos
   B. es un organelo que posee una función en el procesamiento de las proteínas después de la traducción
   C. es un organelo que toma parte en la producción de energía
   D. es un organelo que participa en la transcripción y la traducción
   E. es un compartimiento subcelular que almacena proteínas para su circulación hacia el núcleo.
5. La endocitosis:
   A. incluye la fagocitosis y la pinocitosis, pero no la captación de contenido extracelular mediado por clatrina o dependiente de cavéolas
   B. se refiere a la fusión de una vesícula intracelular con la membrana plasmática para verter el contenido intracelular al medio extracelular
   C. se refiere a la invaginación de la membrana plasmática para la captación de contenido extracelular hacia la célula
   D. se refiere al tránsito vesicular entre las diversas capas del aparato de Golgi.
6. Los receptores acoplados a proteína G:
   A. son proteínas de membrana intracelular que ayudan a regular el desplazamiento en el interior de la célula
   B. son proteínas de la membrana plasmática que se acoplan a moléculas de señalización primaria extracelular para la activación de proteínas G pequeñas
   C. son proteínas de la membrana plasmática que se acoplan para unirse con moléculas de señalización primaria en el espacio extracelular, para la activación de proteínas G heterotriméricas
   D. son proteínas intracelulares que se acoplan con moléculas de mensajero primario con transcripción.
7. Las uniones estrechas son comunicaciones intercelulares que:
   A. actúan principalmente para conservar separadas a las células y facilitar el transporte a través de barreras hísticas
   B. se desempeñan como puentes citoplásmicos regulados para compartir moléculas pequeñas entre las células
   C. actúan como barrera para evitar desplazamiento proteínico en el interior de la membrana celular
   D. son componentes celulares para la exocitosis constitutiva que ocurre entre células adyacentes.
8. F-actina es un componente del citoesqueleto celular que:
   A. constituye un componente estructural para el movimiento celular
   B. se le define como la forma "funcional" de la actina en la célula
   C. indica las subunidades de actina que constituyen los "elementos moleculares fundamentales" de las moléculas de actina extendidas que aparecen en la célula
   D. actúa como arquitectura molecular para comunicación de una célula con otra.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Alberts B, Johnson A, Lewis J, *et al.*: *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. Garland Science, 2008.

Cannon WB: *The Wisdom of the Body*. Norton, 1932.

Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology*, 9th ed. McGraw-Hill, 1998.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (editores): *Principles of Neural Science*, 5th ed. McGraw-Hill, 2013.

Pollard TD, Earnshaw WC: *Cell Biology*, 2th ed. Saunders, Elsevier, 2008.

Sperelakis N (editor): *Cell Physiology Sourcebook*, 3th ed. Academic Press, 2001.

CAPÍTULO 3

Inmunidad, infección e inflamación

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Comprender la importancia de la inmunidad, sobre todo con respecto a la defensa del cuerpo contra microorganismos invasores.
- Definir los tipos de células circulantes e hísticas que contribuyen a las respuestas inmunitaria e inflamatoria.
- Describir cómo los fagocitos pueden destruir las bacterias interiorizadas.
- Identificar las funciones de los factores de crecimiento hemopoyéticos, citocinas y quimiocinas.
- Delinear las funciones y mecanismos de la inmunidad innata, adquirida, humoral y celular.
- Comprender las bases de las respuestas inflamatorias y la cicatrización de heridas.

INTRODUCCIÓN

Como un sistema expuesto, el cuerpo se defiende de manera continua de microorganismos invasores potencialmente dañinos, como bacterias, virus y otros microbios. Esto se logra mediante la respuesta del sistema inmunitario, que se subdivide en innata y adaptativa (o adquirida). El sistema inmunitario está compuesto por células efectoras especializadas que perciben y responden a antígenos ajenos y otros patrones moleculares que no existen en los tejidos humanos. De igual manera, el sistema inmunitario elimina las células propias del cuerpo que envejecieron o que son anormales, como las cancerosas. Por último, a veces los tejidos normales del hospedador se convierten en el blanco de un ataque inmunitario inadecuado, como en las enfermedades autoinmunitarias o en situaciones en las que las células normales se dañan como testigos inocentes cuando el sistema inmunitario monta una respuesta inflamatoria contra un invasor. La descripción completa de todos los aspectos de la inmunología moderna rebasa los objetivos de esta obra. Sin embargo, el estudiante de fisiología debe tener un conocimiento práctico de las funciones inmunitarias y su regulación, debido a la apreciación cada vez mayor de las formas en las cuales el sistema inmunitario puede contribuir a la regulación fisiológica normal en diversos tejidos, así como las contribuciones de los efectores inmunitarios a la fisiopatología.

CÉLULAS INMUNITARIAS EFECTORAS

Muchas células inmunitarias efectoras circulan en la sangre como los leucocitos. Además, la sangre es el conducto para las células precursoras que después se transforman en células inmunitarias de los tejidos. Las células inmunitarias circulantes incluyen **granulocitos (PMN, leucocitos polimorfonucleares)**, que incluyen **neutrófilos**, **eosinófilos**, **basófilos**, **linfocitos** y **monocitos**. Estas células amplifican aún más las respuestas inmunitarias después de su migración extravascular, al igual que los **macrófagos** hísticos (derivados de monocitos) y las **células cebadas** (relacionadas con los basófilos). En conjunto, estos linfocitos brindan al cuerpo defensas poderosas contra tumores e infecciones virales, bacterianas y parasitarias.

GRANULOCITOS

Todos los granulocitos tienen gránulos citoplásmicos que contienen sustancias con actividad biológica implicadas en reacciones inflamatorias y alérgicas.

La vida media promedio de un neutrófilo en la circulación es de 6 h. Por tanto, para mantener la cantidad normal en la sangre circulante es necesario producir más de 100 000 millones de neutrófilos al día.

Muchos neutrófilos entran a los tejidos, sobre todo con la estimulación por infecciones o citocinas inflamatorias. Son atraídos a la superficie endotelial por moléculas de adhesión celular denominadas selectinas y recubren al endotelio. Luego se unen con firmeza a las moléculas para adhesión de neutrófilos de la familia de la integrina. A continuación se introducen a través de las paredes de los capilares, entre las células endoteliales, por un proceso llamado **diapédesis**. Muchos de los neutrófilos que salen de la circulación entran al tubo digestivo y al final son eliminados del cuerpo.

La invasión bacteriana del cuerpo desencadena la **respuesta inflamatoria**. Se estimula a la médula ósea para que produzca y libere grandes cantidades de neutrófilos. Los productos bacterianos interactúan con factores plasmáticos y células para producir agentes que atraen a los neutrófilos al área infectada (**quimiotaxis**). Los agentes quimiotácticos, que son parte de una gran familia creciente de **quimiocinas** (véase más adelante), incluyen un componente del sistema del complemento (C5a); leucotrienos y polipéptidos provenientes de linfocitos, células cebadas y basófilos. Otros factores plasmáticos actúan sobre las bacterias para hacerlas "apetecibles" para los fagocitos (**opsonización**). Las principales opsoninas que cubren a las bacterias son inmunoglobulinas de una clase particular (IgG) y proteínas del complemento (véase más adelante). Las bacterias cubiertas con anticuerpos se unen con receptores acoplados a proteína G en la membrana celular del neutrófilo, lo que desencadena aumento de la actividad motriz de la célula, exocitosis y la llamada explosión respiratoria. El aumento de la actividad motriz favorece el englobamiento rápido de la bacteria por endocitosis (**fagocitosis**). Mediante la **exocitosis**, los gránulos del neutrófilo liberan su contenido hacia las vacuolas fagocíticas que contienen a las bacterias y también hacia el espacio intersticial (**desgranulación**). Los gránulos contienen varias proteasas más proteínas antimicrobianas llamadas **defensinas**. Además, se activa la enzima **NADPH oxidasa** que está unida a la membrana celular, con lo que se producen metabolitos tóxicos de oxígeno. La combinación de estos con las enzimas proteolíticas de los gránulos convierte al neutrófilo en una máquina destructora muy eficaz.

La activación de la NADPH oxidasa se relaciona con aumento intenso en la captación y metabolismo del oxígeno en el neutrófilo (**explosión respiratoria**) y generación de O_2^- mediante la siguiente reacción:

$$NADPH + H^+ + 2O_2 + \rightarrow NADP^+ + 2H^+ + 2O_2^-$$

O_2^- es un radical libre que se forma por la adición de un electrón al O_2. Dos O_2^- reaccionan con dos H^+ para formar H_2O_2 en una reacción catalizada por la variante citoplásmica de la superóxido dismutasa (SOD-1):

$$2O_2^- + 2H^+ \xrightarrow{\text{SOD-1}} H_2O_2 + O_2$$

O_2^- y H_2O_2 son oxidantes que actúan como bactericidas efectivos, pero H_2O_2 se convierte en H_2O y O_2 por acción de la enzima **catalasa**. La variante citoplásmica de SOD contiene cinc y cobre. Se encuentra en muchas partes del cuerpo. En la **esclerosis lateral amiotrófica** (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*; véase cap. 15) hay una forma de mutación genética familiar que ocasiona funcionamiento defectuoso de dicha enzimas. Por tanto, podría ser que se acumule O_2^- en las neuronas motoras y que las destruya, al menos en una variante de esta enfermedad progresiva y letal. Los seres humanos también tienen dos formas más de SOD codificadas por al menos un gen diferente.

Los neutrófilos también liberan **mieloperoxidasa**, que cataliza la conversión de Cl^-, Br^-, I^- y SCN^- en los ácidos correspondientes (HOCl, HOBr, etc.) Estos ácidos también son oxidantes potentes. Como el Cl^- abunda en los líquidos corporales, el principal producto es ácido hipocloroso (HOCl).

Además de la mieloperoxidasa y las defensinas, los gránulos de los neutrófilos contienen elastasa, dos metaloproteinasas que atacan la colágena y diversas proteasas más que ayudan a destruir a los microorganismos invasores. Estas enzimas actúan en cooperación con O_2^-, H_2O_2 y HOCl formados por la acción de la NADPH oxidasa y la mieloproxidasa para producir una zona destructiva alrededor del neutrófilo activado. Esta zona es eficaz para destruir a los microorganismos invasores, pero en ciertas enfermedades (p. ej., artritis reumatoide), los neutrófilos también producen destrucción local de los tejidos del hospedador.

Al igual que los neutrófilos, los **eosinófilos** tienen una vida media corta en la circulación, las selectinas los atraen a la superficie de las células endoteliales, se unen con las integrinas que los fijan a la pared vascular y penetran a los tejidos por diapédesis. Al igual que los neutrófilos, liberan proteínas, citocinas y quimiocinas que causan inflamación, pero son capaces de destruir a los microorganismos invasores. Sin embargo, los eosinófilos tienen cierta selectividad en la forma en que responden y en las moléculas destructivas que secretan. Su maduración y activación en los tejidos se estimula en especial por IL-3, IL-5 y GM-CSF (véase adelante). Son muy abundantes en la mucosa del tubo digestivo, donde tienen una función defensiva contra parásitos y en la mucosa de las vías respiratorias y urinarias. Los eosinófilos circulantes se incrementan en las enfermedades alérgicas como el asma y en varias enfermedades respiratorias y gastrointestinales.

Los **basófilos** también penetran a los tejidos y liberan proteínas y citocinas. Se parecen a las células cebadas, pero no son idénticos; ambas contienen histamina (véase más adelante). Cuando se activan por la fijación a antígenos específicos a las moléculas IgE adheridas a las células, liberan histamina y otros mediadores inflamatorios y participan en reacciones de hipersensibilidad inmediata. Estas reacciones van desde urticaria leve y rinitis hasta choque anafiláctico grave. Los antígenos que desencadenan la formación de IgE y la activación de los basófilos (y células cebadas) son inocuos para la mayoría de las personas y se conocen como alergenos.

CÉLULAS CEBADAS

Estas son células del tejido conjuntivo que tienen muchos gránulos y son abundantes en los tejidos que entran en contacto con el exterior, como la zona debajo de las superficies epiteliales. Sus gránulos contienen proteoglucanos, histamina y muchas proteasas. Al igual que los basófilos, se desgranulan cuando los alérgenos se unen con moléculas de IgE dirigidas contra ellos. Participan en las respuestas inflamatorias iniciadas por inmunoglobulinas IgE e IgG (véase adelante). La inflamación combate a los parásitos invasores. Además de su participación en la inmunidad adquirida, liberan factor de necrosis tumoral α (TNF-α) como respuesta a los productos bacterianos por un mecanismo independiente de los anticuerpos, por lo que participan en la **inmunidad innata** inespecífica que combate infecciones antes de que se desarrolle una respuesta inmunitaria de

adaptación (véase más adelante). La desgranulación de las células cebadas sensibilizadas produce manifestaciones clínicas de alergia, incluso anafilaxia.

MONOCITOS

Los monocitos llegan al torrente sanguíneo desde la médula ósea y circulan por casi 72 h. Luego entran a los tejidos y se convierten en **macrófagos hísticos** (fig. 3-1). Se desconoce su tiempo de vida en los tejidos, pero los datos provenientes de casos de trasplante de médula ósea en seres humanos sugieren que persisten cerca de tres meses. Al parecer no regresan a la circulación. Algunos de ellos terminan como las células gigantes multinucleadas que se observan en las enfermedades inflamatorias crónicas, como la tuberculosis. Los macrófagos hísticos incluyen las células de Kupffer del hígado, los macrófagos alveolares en los pulmones (véase cap. 34) y las células de la microglia en el cerebro, las cuales provienen de la circulación. Antes se denominaban **sistema reticuloendotelial**, pero parece más apropiado el término genérico **sistema de macrófagos hísticos**.

Los macrófagos se activan por las citocinas liberadas de los linfocitos T, entre otros. Los macrófagos activados migran como respuesta a estímulos quimiotácticos y envuelven y destruyen a las bacterias mediante procesos casi siempre similares a los que ocurren en los neutrófilos. Tienen una función clave en la inmunidad (véase adelante). También secretan hasta 100 sustancias diferentes, incluidos factores que tienen efectos sobre los linfocitos y otras células, prostaglandinas de la serie E y factores promotores de la coagulación.

LINFOCITOS

Los linfocitos son elementos clave en la inmunidad adquirida (véase más adelante). Después del nacimiento, se forman algunos linfocitos en la médula ósea. Sin embargo, la mayor parte se produce en los ganglios linfáticos (fig. 3-2), timo y bazo a partir de células precursoras que originalmente provinieron de la médula ósea y se procesaron en el timo (linfocitos T) o en el equivalente de la bolsa de Fabricio (linfocitos B; véase más adelante). Los linfocitos entran a la circulación sanguínea casi siempre a través de los vasos linfáticos. En un momento dado, solo 2% de los linfocitos del cuerpo está en la sangre periférica. Casi todos los restantes están en los órganos linfoides. Se calcula que en los seres humanos alrededor de 3.5×10^{10} linfocitos alcanzan la circulación, solo a través del conducto torácico, pero esta cifra incluye células que regresan a los linfáticos y por tanto, pasaron por el conducto torácico más de una vez. En el capítulo 20 se revisan los efectos de las hormonas corticosuprarrenales sobre los órganos linfoides, los linfocitos circulantes y los granulocitos.

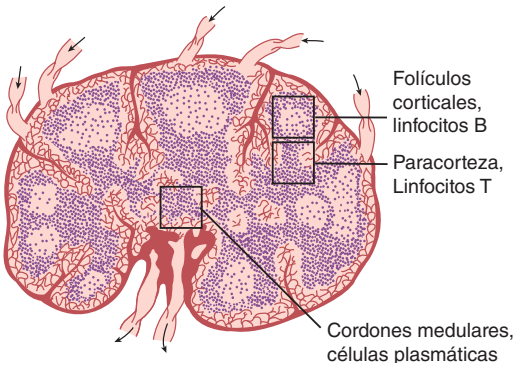


FIGURA 3-2 Anatomía de un ganglio linfático normal. (Reproducida con autorización de Chandrasoma. Reproducida con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (eds.): *Pathophysiology of Disease*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2003.)

Durante el desarrollo fetal y en menor grado durante la edad adulta, los precursores de los linfocitos provienen de la médula ósea. Los que pueblan el timo (fig. 3-3) se transforman en linfocitos T. Otro subconjunto linfoide que se forma en el timo es el de células NKT, llamadas así porque comparten características de los linfocitos T y los **linfocitos citolíticos naturales** (NK, *natural killer*). La transformación a linfocitos B ocurre en el hígado fetal y después del nacimiento, en la médula ósea. Los linfocitos NK también se forman en estos sitios. Después de su residencia en el timo, hígado o médula ósea, muchos de los linfocitos T y B migran a los ganglios linfáticos.

Los linfocitos T y B tienen formas indistinguibles, pero pueden identificarse por los marcadores en sus membranas celulares.

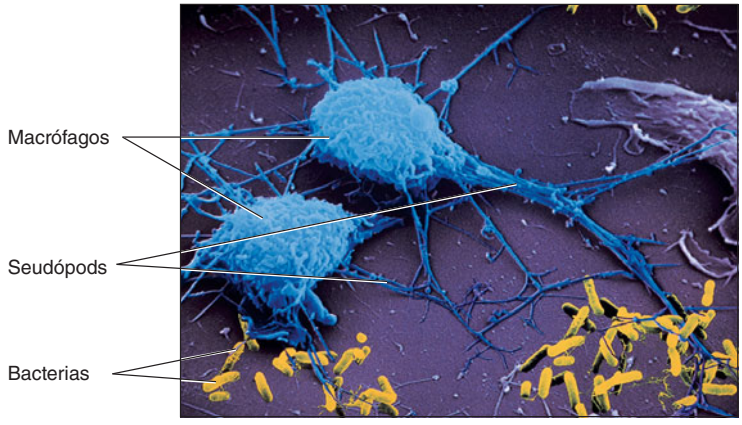


FIGURA 3-1 Macrófagos en contacto con bacterias que se preparan para englobarlas. La figura es una versión con color de un barrido con microscopio electrónico.

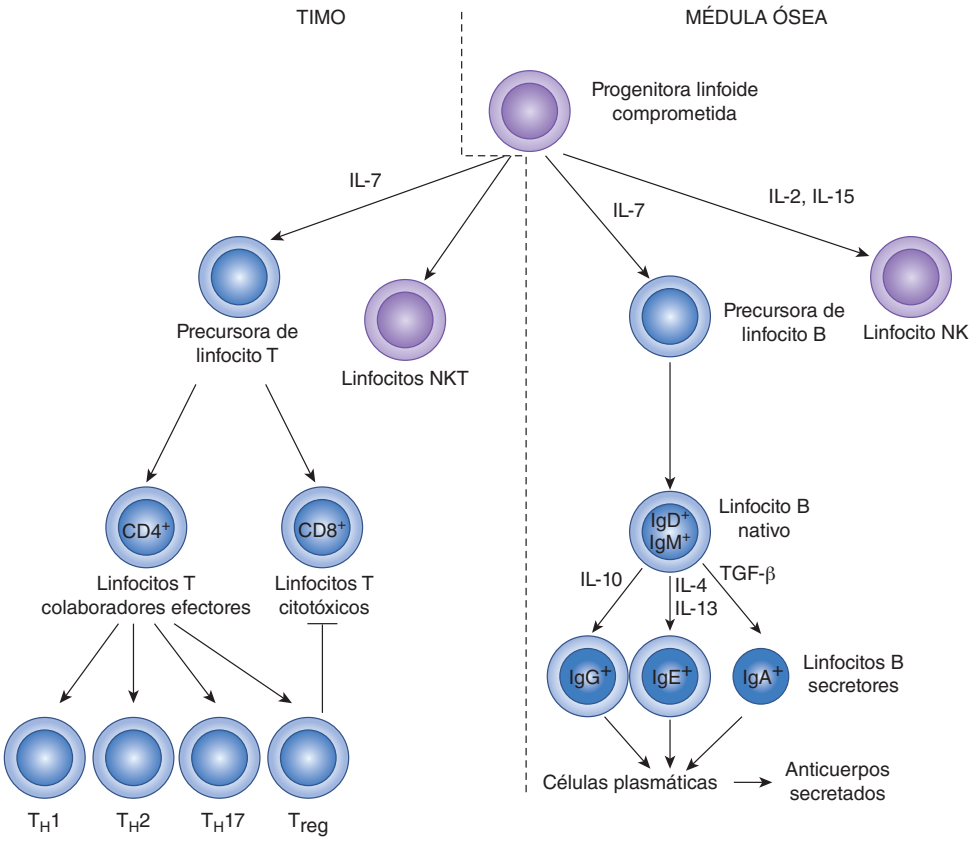


FIGURA 3-3 Desarrollo del sistema que media la inmunidad adquirida. Los progenitores linfoides comprometidos se originan en la médula ósea. La maduración hacia los linajes celulares B y NK ocurre en este sitio, mientras que el desarrollo en linfocitos T y NKT se lleva a cabo después que los progenitores linfoideos migran al timo. NK, linfocitos citolíticos naturales.

Los linfocitos B se diferencian de manera secuencial en células capaces de producir varias clases de inmunoglobulinas y después en **células plasmáticas**. Existen dos tipos principales de linfocitos T: **linfocitos T citotóxicos** y **linfocitos T cooperadores/efectores**. Existen al menos cuatro subtipos de células cooperadoras: las células cooperadoras T 1 (T_H1) secretan IL-2 e interferón-γ, y su función principal es la estimulación de la inmunidad celular; las células T_H2 secretan IL-4 e IL-5 e interactúan sobre todo con los linfocitos B como parte de la inmunidad celular. Las células T_H17 se inducen como respuesta a las infecciones bacterianas, producen IL-6 e IL-17, y ayudan a atraer neutrófilos. También están implicados en la generación de las respuestas inflamatorias nocivas que ocurren en las enfermedades autoinmunitarias. Por último, las células T_{reg} producen IL-10 para amortiguar las respuestas impulsadas por los linfocitos T. Los linfocitos T citotóxicos destruyen las células trasplantadas y las que expresan antígenos extraños (p. ej., objetivos infectados por virus), su desarrollo está favorecido y dirigido por los linfocitos T cooperadores.

Los marcadores en la superficie de los linfocitos se denominan con número de CD (cúmulos de diferenciación) con base en sus reacciones a un panel de anticuerpos monoclonales. La mayoría de las células T citotóxicas expresan la glucoproteína CD8 y los linfocitos T cooperadores, la glucoproteína CD4. Estas proteínas tienen una relación estrecha con los receptores de células T y pueden funcionar como correceptores. Con base en las diferencias en sus receptores y funciones, los linfocitos T citotóxicos se dividen en tipos αβ y γδ (véase más adelante). Los linfocitos NK y NKT (véase antes) también son linfocitos citotóxicos. Por tanto, hay tres tipos principales de linfocitos citotóxicos en el cuerpo: linfocitos T αβ, linfocitos T γδ y linfocitos citolíticos naturales (NK).

LINFOCITOS B DE MEMORIA Y LINFOCITOS T

Después de la exposición a un antígeno determinado, un pequeño número de linfocitos B y T activados persisten como linfocitos B y T de memoria. Estas células de convierten con facilidad en células efectoras al haber exposición ulterior con el mismo antígeno. La capacidad para producir una respuesta acelerada con la segunda exposición a un antígeno es una característica fundamental de la inmunidad adquirida. La capacidad persiste por periodos prolongados y en algunos casos (p. ej., inmunidad al sarampión) dura toda la vida.

Después de la activación en los ganglios linfáticos, los linfocitos se dispersan por todo el cuerpo, con abundancia particular en áreas por las que los microorganismos invasores entran al cuerpo, como la mucosa de las vías respiratorias y el tubo digestivo. Esto sitúa a las células de memoria cerca de los sitios de reinfección y

explica en parte la rapidez y la intensidad de su respuesta. Las quimiocinas participan guiando a los linfocitos activados hacia estos sitios.

FACTORES ESTIMULANTES DE LAS COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACRÓFAGOS

En personas sanas, la producción de leucocitos está regulada con gran precisión; la producción de granulocitos aumenta en forma drástica y rápida en las infecciones. La proliferación y autorrenovación de las células madre hematopoyéticas (HSC, *hematopoietic stem cells*) depende del **factor de células madre** (**SCF, *stem cell factor***) o **citoblastos**. Otros factores especifican linajes celulares particulares. La proliferación y maduración de las células que alcanzan la circulación sanguínea desde la médula ósea están reguladas por factores de crecimiento glucoproteínicos u hormonas que inducen la proliferación y maduración de una o más de las líneas celulares implicadas (cuadro 3-1). En el capítulo 38 se revisa la regulación de la producción de eritrocitos por la **eritropoyetina**. Tres factores más se llaman **factores estimulantes de colonias (CSF, *colony stimulating factors*)** porque estimulan la proliferación de un solo tipo de célula madre en agar semisólido, dando origen a colonias. Los factores que estimulan la producción de células madre específicas incluyen **CSF de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)**, **CSF de granulocitos (G-CSF)** y **CSF de macrófagos (M-CSF)**. Las interleucinas **IL-1** e **IL-6**, seguidas de **IL-3** (cuadro 3-1), actúan en secuencia para convertir las células madre pluripotenciales no comprometidas en células comprometidas. IL-3 también se conoce como **multi-CSF**. Cada uno de los CSF tiene una acción predominante, pero todos los CSF y las interleucinas tienen funciones superpuestas. Además, activan y sostienen a las células sanguíneas maduras. Es interesante que los genes para muchos de estos factores se sitúan juntos en el brazo largo del cromosoma 5; es posible que se originaran por duplicación de un gen ancestral. También resulta interesante que la hematopoyesis basal sea normal en ratones en los que se desactiva el gen para GM-CSF, lo que indica que la pérdida de un factor puede compensarse con los otros. Por otro lado, la ausencia de GM-CSF induce la acumulación de factor tensioactivo (surfactante) en los pulmones (véase cap. 34).

Como se explica en el capítulo 38, la eritropoyetina se produce en parte por las células renales y es una hormona circulante. Los otros factores son producto de los macrófagos, linfocitos T activados, fibroblastos y células endoteliales. En mayor medida, los factores tienen acción local en la médula ósea (recuadro clínico 3-1).

CUADRO 3-1 Factores hematopoyéticos de crecimiento

Citocina	Líneas celulares estimuladas	Origen de la citocina
IL-1	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos Monocitos	Múltiples tipos celulares
IL-3	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos Monocitos	Linfocitos T
IL-4	Basófilos	Linfocitos T
IL-5	Eosinófilos	Linfocitos T
IL-6	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos Monocitos	Células endoteliales, fibroblastos, macrófagos
IL-11	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos	Fibroblastos, osteoblastos
Eritropoyetina	Eritrocitos	Riñones Células de Kupffer hepáticas
SCF	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos Monocitos	Múltiples tipos celulares
G-CSF	Granulocitos	Células endoteliales, fibroblastos, monocitos
GM-CSF	Eritrocitos Granulocitos Megacariocitos	Células endoteliales, fibroblastos, monocitos, Linfocitos T
M-CSF	Monocitos	Células endoteliales, fibroblastos, monocitos
Trombopoyetina	Megacariocitos	Hígado, riñones

Clave: IL, interleucina; CSF, factor estimulante de colonias; G, granulocitos; M, macrófagos; SCF, factor de células madre.

Reproducido con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (eds.): *Pathophysiology of Disease*, 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2010.

INMUNIDAD

GENERALIDADES

Los insectos y otros invertebrados sólo poseen **inmunidad innata**; dicho sistema es desencadenado por receptores que fijan secuencias de azúcares, lípidos, aminoácidos o ácidos nucleicos que son comunes en las bacterias y en otros microorganismos, pero que no aparecen en células eucariotas. Tales receptores activan, a su vez, diversos mecanismos de defensa. Los receptores están codificados en la línea germinal y su estructura fundamental no se modifica con la exposición al antígeno. En varias especies, las defensas activadas incluyen liberación de interferones, fagocitosis, producción de péptidos antibacterianos, activación del complemento y varias cascadas proteolíticas. Incluso las plantas liberan péptidos antibacterianos como respuesta a la infección. El sistema inmunitario primitivo antes señalado también es importante en vertebrados, en particular en la respuesta inicial a la infección. Sin embargo, en los vertebrados, la inmunidad innata es complementada por la **inmunidad adaptativa** o **adquirida**, sistema en el cual los linfocitos T y B son activados por antígenos específicos. Los linfocitos T poseen

RECUADRO CLÍNICO 3-1

Trastornos de la función fagocítica

Se han descrito más de 15 defectos primarios en la función de los neutrófilos, junto con al menos 30 trastornos más en los que hay depresión secundaria de la función de los neutrófilos. Los pacientes con estas enfermedades son susceptibles a infecciones relativamente leves cuando sólo se afecta el sistema de neutrófilos, pero que pueden ser graves cuando se afecta también el sistema de monocitos-macrófagos hísticos. En uno de los síndromes (hipomotilidad de neutrófilos), la actina de los neutrófilos no se polimeriza en forma normal y estas células se mueven despacio. En otro, existe una deficiencia congénita de integrinas leucocíticas. En una enfermedad más grave (enfermedad granulomatosa crónica), hay una falla en la producción de O_2^- en los neutrófilos y monocitos, con la incapacidad consecuente para destruir muchas bacterias fagocitadas. En la deficiencia congénita grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, existen múltiples infecciones por la falta de generación del NADPH necesario para la producción de O_2^-. En la deficiencia congénita de mieloperoxidasa, el poder de destrucción microbiano está reducido porque no se forma ácido hipocloroso.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los elementos fundamentales del tratamiento de trastornos de la función fagocítica incluyen intentos escrupulosos para que la persona no se exponga a agentes infecciosos, a los que se agrega también la profilaxis con antibióticos y antimicóticos. Es importante que el empleo de antimicrobianos se realice de manera intensiva en caso de surgir infecciones. A veces se necesita cirugía para drenar abscesos y eliminar obstrucciones. El trasplante de médula ósea brinda la esperanza de una cura definitiva en trastornos graves como la enfermedad granulomatosa crónica y quienes la tienen muestran disminución notable de la esperanza de vida a causa de infecciones repetitivas y sus complicaciones, al grado que los riesgos del trasplante de médula ósea pueden parecer aceptables. Todavía no se cuenta con la genoterapia, que sería otra posibilidad aunque remota.

receptores destinados a moléculas de anticuerpos, que permanecen fijos a la célula. Cuando los receptores se topan con un antígeno "análogo" se estimula la proliferación del linfocito T con producción de citocinas que desencadenan la respuesta inmunitaria, incluida la de linfocitos B. Los linfocitos B activados forman clonas que producen más anticuerpos que atacan a las proteínas ajenas. Después de repeler la invasión, persiste una pequeña cantidad como células de memoria para que una segunda exposición al mismo antígeno produzca un ataque inmunitario rápido y amplificado. El fenómeno genético que condujo a la inmunidad adquirida ocurrió hace 450 millones de años en los ancestros de los vertebrados con mandíbula y es probable que se tratara de la inserción de un transposón en el genoma de tal forma que hizo posible la generación de un repertorio inmenso de receptores de linfocitos T que están presentes en el cuerpo.

En los vertebrados, incluidos los seres humanos, la inmunidad innata brinda la primera línea de defensa contra infecciones y también inicia la respuesta inmunitaria adquirida, más lenta, pero más específica **(fig. 3-4)**. En los vertebrados, los mecanismos inmunitarios naturales y adquiridos también atacan tumores y tejido trasplantado de otros animales.

Una vez activadas, las células inmunitarias se comunican mediante citocinas y quimiocinas. Destruyen virus, bacterias y otras células extrañas mediante la secreción de otras citocinas y activación del sistema de complemento.

CITOCINAS

Las citocinas son moléculas semejantes a hormonas que actúan casi siempre en forma paracrina para regular respuestas inmunitarias. No sólo las secretan linfocitos y macrófagos, también las células endoteliales, neuronas, células de la glía y de otros tipos. Al principio, la mayor parte de las citocinas se nombraban según su acción; por ejemplo, factor de diferenciación de linfocitos B, factor 2 estimulante de linfocitos B. Sin embargo, la nomenclatura se sistematizó con base en un acuerdo internacional bajo la denominación de **interleucinas**. Por ejemplo, el nombre del factor de diferenciación de linfocitos B se cambió a interleucina-4. El **cuadro 3-2** presenta varias citocinas elegidas por su relevancia biológica y clínica, pero el alcance de este libro no abarca una lista de todas las citocinas, que ya son más de 100.

Muchos de los receptores para citocinas y factores de crecimiento hematopoyéticos (véase antes), así como los receptores para prolactina (véase cap. 22) y hormona del crecimiento (véase cap. 18) son miembros de una superfamilia de citocina-receptor que tiene tres subdivisiones o subfamilias **(fig. 3-5)**. Los miembros de la subfamilia 1, que incluye los receptores para IL-4 e IL-7, son homodímeros. Los integrantes de la subfamilia 2, que incluye receptores para IL-3, IL-5 e IL-6, son heterodímeros. El receptor para IL-2 (y para varias citocinas) consiste en un heterodímero más una proteína no relacionada, el llamado antígeno Tac. Los otros miembros de la subfamilia 3 tienen la misma cadena γ que IL-2R. El dominio extracelular de todas las subunidades del homodímero y del heterodímero contienen cuatro residuos de cisteína conservados más un dominio Trp-Ser-X-Trp-Ser conservado y aunque las porciones intracelulares no contienen dominios catalíticos de tirosina cinasa, activan las tirosina cinasas citoplásmicas cuando el ligando se une a los receptores.

En el cuadro 3-2 se presentan los efectos de las principales citocinas. Algunas de ellas tienen efectos generalizados y paracrinos locales. Por ejemplo, IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral α causan fiebre, e IL-1 aumenta el sueño de ondas lentas y reduce el apetito.

Otra superfamilia de citocinas es la de **quimiocinas**. Las quimiocinas son sustancias que atraen a los neutrófilos (véase texto previo) y otros leucocitos a regiones de inflamación o respuesta inmunitaria. Hasta ahora se han identificado más de 40 quimiocinas y está claro que también participan en la regulación del crecimiento celular y de la angiogénesis. Los receptores para quimiocinas están acoplados con proteína G que, entre otras cosas, inducen la

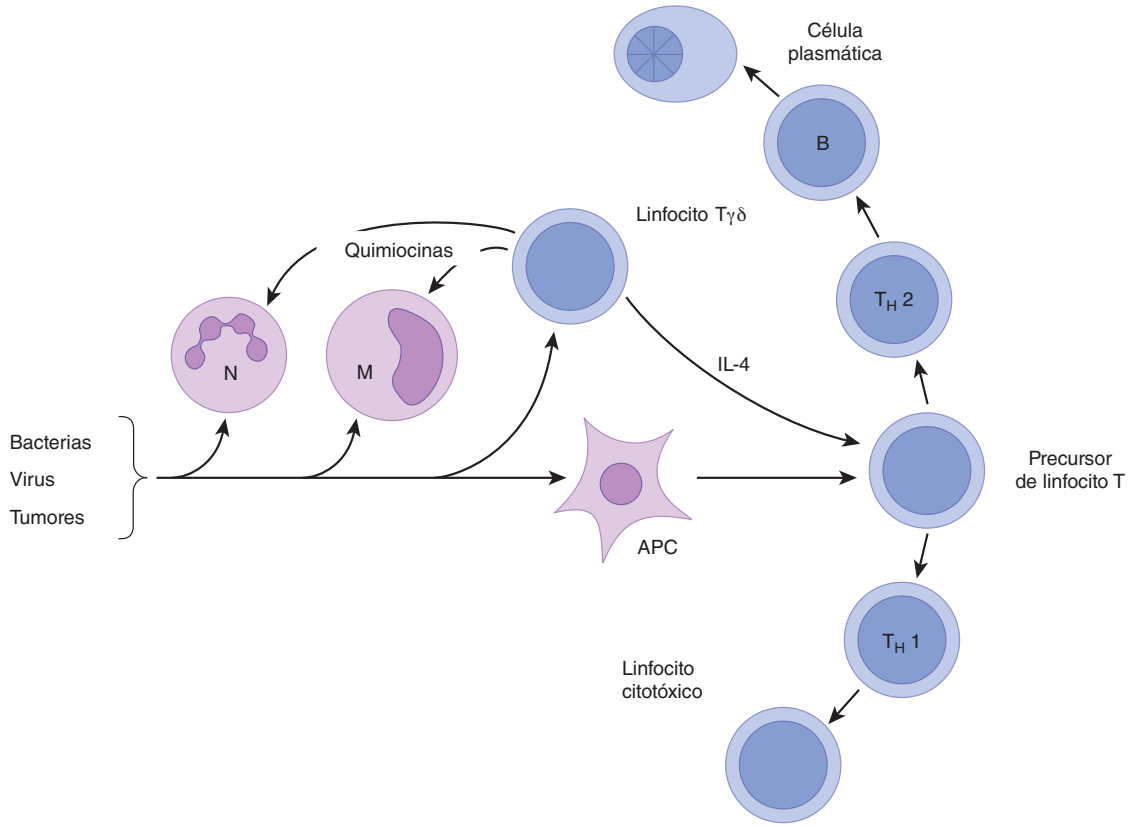


FIGURA 3-4 Forma en la que las bacterias, virus y tumores desencadenan la inmunidad innata e inician la respuesta inmunitaria adquirida. Las flechas indican mediadores/citocinas que actúan sobre las células efectoras mostradas o en vías de diferenciación. APC, célula presentadora de antígeno; M, monocito; N, neutrófilo; T_H1 y T_H2, células cooperadoras T tipos 1 y 2, respectivamente.

extensión de seudópodos con migración de la célula hacia la fuente de la quimiocina.

SISTEMA DE COMPLEMENTO

Los efectos destructivos celulares de la inmunidad innata y adquirida están mediados en parte por un sistema de más de 30 proteínas plasmáticas que al principio se denominaron **sistema de complemento** porque "complementaban" los efectos de los anticuerpos. Hay tres vías o cascadas enzimáticas distintas que activan el sistema: la **vía clásica**, desencadenada por complejos inmunitarios; la **vía de la lectina con unión a manosa**, que se activa cuando la lectina se une a grupos manosa en las bacterias y la **vía alternativa** o de la **properdina**, iniciada por el contacto con virus, bacterias, hongos y células tumorales. Las proteínas producidas tienen tres funciones: ayudan a destruir a los microorganismos invasores por opsonización, quimiotaxis y lisis final de las células; sirven en parte como puente entre la inmunidad innata y la adquirida mediante la activación de linfocitos B y participan en la memoria inmunitaria; además favorecen la eliminación de los productos de desecho después de la apoptosis. La lisis celular, una de las principales formas en las que el sistema del complemento destruye células, se produce mediante la inserción de proteínas llamadas **perforinas** en las membranas celulares. Estas proteínas crean agujeros que permiten el flujo libre de iones y así alteran la polaridad de la membrana.

INMUNIDAD INNATA

Las células que median la inmunidad innata incluyen neutrófilos, macrófagos y **linfocitos citolíticos naturales**. Todas estas células reaccionan a perfiles moleculares producidos por bacterias y otras sustancias que son características de virus, células tumorales y células de trasplante. Muchas células que no son inmunocitos específicos pueden contribuir también a las respuestas inmunitarias innatas, como las células endoteliales y las epiteliales. Las células activadas ejercen sus efectos mediante la liberación de citocinas y también, en algunos casos, de elementos del complemento y otros sistemas.

Un vínculo importante en la inmunidad innata en *Drosophila* es una proteína receptora tipo **toll**, que se une con los antígenos micóticos y activa los genes que codifican proteínas antimicóticas. Actualmente se ha identificado una lista creciente de receptores tipo toll (TLR). Uno de ellos, TLR4, se une con un lipopolisacárido bacteriano y una proteína llamada CD14; esto inicia una cascada de fenómenos intracelulares que activan la trascripción de genes para varias proteínas implicadas en las respuestas de la inmunidad innata. Esto es importante porque el lipopolisacárido producido por bacterias gramnegativas es la causa del choque séptico. TLR2 media la respuesta a las lipoproteínas microbianas; TLR6 colabora con TLR2 para reconocer algunos peptidoglucanos; TLR5 reconoce a una molécula conocida como flegelina en flagelos bacterianos y TLR9 reconoce DNA bacteriano. A los TLR se les conoce como **receptores de reconocimiento**

CUADRO 3-2 Ejemplos de citocinas y su relevancia clínica

Citocina	Orígenes celulares	Actividades principales	Relevancia clínica
Interleucina-1	Macrófagos	Activación de linfocitos T y macrófagos; promoción de la inflamación	Implicada en la patogenia del choque séptico, artritis reumatoide y ateroesclerosis
Interleucina-2	Linfocitos T cooperadores tipo 1 (T_H1)	Activación de linfocitos, linfocitos citolíticos naturales y macrófagos	Se usa para inducir linfocitos citolíticos activados por linfocina; se usa en el tratamiento del adenocarcinoma renal metastásico, melanoma y varios tumores más
Interleucina-4	Linfocitos T cooperadores tipo 2 (T_H2), células cebadas, basófilos y eosinófilos	Activación de linfocitos, monocitos y cambio de clase de IgE	Por su capacidad para estimular la producción de IgE, participa en la sensibilización de células cebadas y por tanto, en la alergia y defensa contra infecciones por nematodos
Interleucina-5	Linfocitos T cooperadores tipo 2 (T_H2), células cebadas y eosinófilos	Diferenciación de eosinófilos	El anticuerpo monoclonal contra IL-5 se usa para inhibir la eosinofilia de fase tardía inducida por antígeno en modelos animales de alergia
Interleucina-6	Linfocitos T cooperadores tipo 2 (T_H2) y macrófagos	Activa linfocitos; diferenciación de linfocitos B; estimulación de la producción de proteínas de fase aguda	Se produce en exceso en la enfermedad de Castleman; actúa como factor de crecimiento autocrino en mieloma y en glomerulonefritis proliferativa mesangial.
Interleucina-8	Linfocitos T y macrófagos	Quimiotaxis de neutrófilos, basófilos y linfocitos T	Sus niveles aumentan en enfermedades acompañadas de neutrofilia, lo que la hace un marcador potencialmente útil de la actividad de la enfermedad
Interleucina-11	Células estromales de la médula ósea	Estimula la producción de proteínas de fase aguda	Se usa para reducir la trombocitopenia inducida por quimioterapia
Interleucina-12	Macrófagos y linfocitos B	Estimula la producción de interferón γ por parte de los linfocitos T cooperadores tipo 1 (T_H1) y linfocitos citolíticos naturales; induce linfocitos T_H1	Puede ser útil como adyuvante para vacunas
Interleucina-17	Linfocitos T	Favorece la quimiotaxis de células inflamatorias y la inflamación	Implicada en muchas enfermedades inmunitarias/autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, asma y psoriasis
Factor de necrosis tumoral α	Macrófagos, linfocitos citolíticos naturales, linfocitos T, linfocitos B y células cebadas	Promueve la inflamación	El tratamiento con anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral α es útil en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn
Linfotoxina (factor de necrosis tumoral β)	Linfocitos T_H1 y linfocitos B	Promueve la inflamación	Está implicada en la patogenia de la esclerosis múltiple y diabetes mellitus insulinodependiente
Factor de crecimiento y transformación β	Linfocitos T, macrófagos, linfocitos B y células cebadas	Inmunodepresión	Puede ser un agente terapéutico útil en la esclerosis múltiple y en la miastenia grave
Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos	Linfocitos T, macrófagos, linfocitos citolíticos naturales y linfocitos B	Promueve crecimiento de granulocitos y monocitos	Se usa para reducir la neutropenia después de quimioterapia para tumores y en pacientes con sida tratados con ganciclovir; se usa para estimular la producción celular después del trasplante de médula ósea
Interferón-α	Células infectadas por virus	Induce resistencia celular a la infección viral	Se usa en el tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con sida, melanoma, hepatitis B crónica y hepatitis C crónica
Interferón-β	Células infectadas con virus	Induce resistencia celular a la infección viral	Se usa para reducir la frecuencia y gravedad de las recaídas en la esclerosis múltiple
Interferón-γ	Linfocitos T_H1 y linfocitos citolíticos naturales	Activa macrófagos, inhibe linfocitos T cooperadores tipo 2 (T_H2)	Se usa para aumentar la destrucción de las bacterias fagocitadas en la enfermedad granulomatosa crónica

Reproducido con autorización de Delves PJ, Roitt IM: The immune system. First of two parts. *N Engl J Med*, 2000; July 6:343(1):37-49.

de perfiles (PRR, *pattern recognition receptors*) porque reconocen y reaccionan a los perfiles moleculares expresados por los patógenos. Otros PRR pueden estar dentro de la célula, como las llamadas proteínas NOD. Una de ellas, NOD2, ha recibido atención como un gen "factible" que puede ocasionar un cuadro inflamatorio intestinal, la enfermedad de Crohn **(recuadro clínico 3-2)**.

INMUNIDAD ADQUIRIDA

Como se indicó antes, la clave para la inmunidad adquirida es la capacidad de los linfocitos para producir anticuerpos (en el caso de los linfocitos B) o receptores de superficie celular (en el caso de los linfocitos T) que son específicos para uno de los muchos millones de

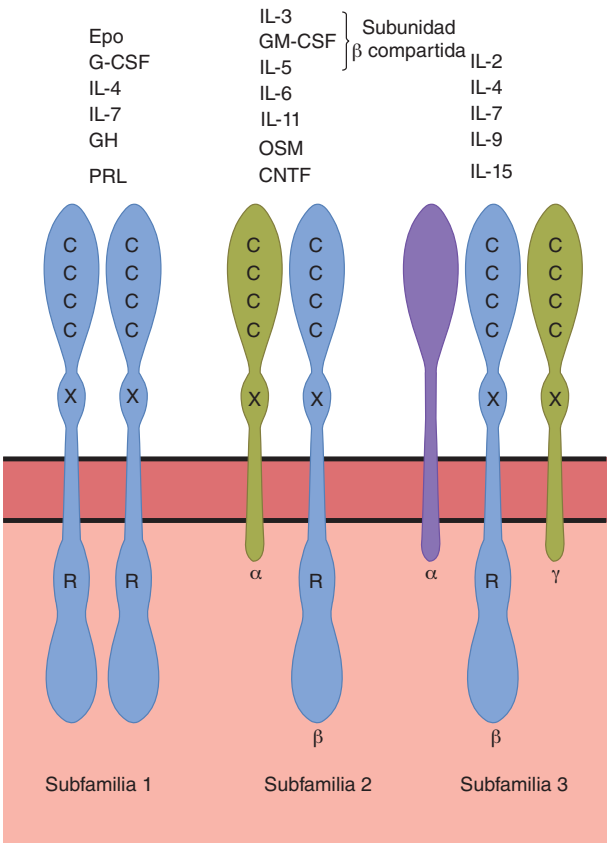


FIGURA 3-5 Miembros de una superfamilia importante de receptores para citocinas, se muestran los elementos estructurales compartidos. Nótese que todas las subunidades, salvo la α de la subfamilia 3, tienen cuatro residuos de cisteína conservados (C) y una fracción Trp-Ser-X-Trp-Ser (X). Muchas subunidades también contienen un dominio regulador crítico en sus porciones citoplásmicas (R). CNTF, factor neurotrófico ciliar; Epo, eritropoyetina; GH, hormona del crecimiento; LIF, factor inhibidor de leucemia; OSM, oncostatina M; PRL, prolactina.

agentes extraños que pueden invadir al cuerpo. Los antígenos que estimulan la producción de receptores de linfocitos T o anticuerpos casi siempre son proteínas y polipéptidos, pero también pueden formarse anticuerpos contra ácidos nucleicos y lípidos, si estos agentes se presentan como nucleoproteínas y lipoproteínas.

Además pueden producirse anticuerpos contra moléculas más pequeñas en forma experimental si están unidas a proteínas. La inmunidad adquirida tiene dos componentes: humoral y celular. La **inmunidad humoral** está mediada por anticuerpos circulantes, inmunoglobulinas que corresponden a la fracción de globulinas γ de las proteínas plasmáticas. Los linfocitos B diferenciados, también conocidos como **células plasmáticas**, producen inmunoglobulinas, que activan al sistema del complemento, atacan antígenos y los neutralizan. La inmunidad humoral es una defensa importante contra las infecciones bacterianas. La **inmunidad celular** está mediada por linfocitos T. Es la que produce las reacciones alérgicas tardías y el rechazo de trasplantes de tejido ajeno. Los linfocitos T citotóxicos atacan y destruyen a las células que portan el antígeno que las activa. Destruyen a las células mediante la inserción de perforinas (véase antes) e iniciando la apoptosis. La inmunidad celular constituye una defensa principal contra infecciones por virus, hongos y algunas bacterias, como el bacilo tuberculoso. También ayuda a defender al cuerpo contra tumores.

RECUADRO CLÍNICO 3-2

Enfermedad de Crohn

Es un trastorno crónico, recidivante y remitente que se caracteriza por inflamación transmural de los intestinos y que puede afectar cualquier punto del trayecto del tubo digestivo, pero que más a menudo se circunscribe al íleon terminal y al colon. Los enfermos muestran cambios en sus hábitos defecatorios, diarrea sanguinolenta, dolor abdominal intenso, pérdida de peso y desnutrición. Se han acumulado datos de que la enfermedad refleja la ineficacia para disminuir las respuestas inflamatorias en respuesta a la flora normal en el intestino. En personas con susceptibilidad genética, al parecer las mutaciones en los genes que controlan las respuestas inmunitarias innatas (como NOD2) o los elementos reguladores de la inmunidad adquirida predisponen a la enfermedad cuando los individuos están expuestos a factores ambientales apropiados que a veces incluyen un cambio en la flora bacteriana o estrés.

AVANCES TERAPÉUTICOS

En las exacerbaciones de la enfermedad de Crohn, el elemento básico del tratamiento sigue siendo la administración de dosis altas de corticosteroides para suprimir de manera inespecífica la inflamación. Suele ser necesaria la cirugía para tratar las complicaciones como estenosis, fístulas y abscesos. Algunas personas con la forma grave también se benefician del tratamiento continuo con fármacos inmunodepresores o el uso de anticuerpos que actúan específicamente contra el factor de necrosis tumoral α. Los probióticos, que son microorganismos terapéuticos con los que se busca restaurar "la flora normal", pueden ser útiles en la profilaxis. Sigue siendo tema de investigación intensa la patogenia de la enfermedad de Crohn y de otra enteropatía inflamatoria afín que es la colitis ulcerosa y se intenta crear tratamientos destinados específicamente contra aspectos concretos de la cascada inflamatoria que podrían participar de manera selectiva en pacientes individuales que tienen antecedentes genéticos diferentes.

RECONOCIMIENTO DE ANTÍGENOS

El número de antígenos diferentes que reconocen los linfocitos del cuerpo es enorme. Al principio, el repertorio se desarrolla sin exposición al antígeno. Las células madre se diferencian en muchos millones de linfocitos T y B diferentes, cada uno con la capacidad de responder a un antígeno en particular. Cuando el antígeno entra por primera vez al cuerpo, puede unirse directamente con los receptores

apropiados de los linfocitos B. Sin embargo, una respuesta completa de anticuerpos requiere que los linfocitos B entren en contacto con los linfocitos T cooperadores. En el caso de los linfocitos T, la célula presentadora de antígeno lo capta y lo digiere en forma parcial. Un fragmento peptídico del antígeno se presenta a los receptores apropiados de los linfocitos T. En cualquier caso, se estimula la división celular, se forman **clonas** de células que responden a este antígeno (**selección clonal**). Las células efectoras también están sujetas a **selección negativa**, durante la cual los precursores de linfocitos reactivos con los antígenos propios se eliminan en forma normal. Esto produce **tolerancia** inmunitaria. Es este último proceso el que se supone está alterado en las enfermedades autoinmunitarias, en las que el cuerpo reacciona contra células que expresan proteínas normales y las destruye, con la inflamación acompañante que puede conducir a la destrucción de tejidos.

PRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS

Las **células presentadoras de antígeno** (**APC,** ***antigen presentation cell***) incluyen células especializadas llamadas **células dendríticas** en los ganglios linfáticos y el bazo y las células dendríticas de Langerhans de la piel. Los macrófagos, los linfocitos B y tal vez muchas otras células, también pueden funcionar como células presentadoras de antígeno. Por ejemplo, en los intestinos, las células epiteliales que los revisten interiormente tal vez sean importantes para presentar antígenos provenientes de bacterias comensales. En estas células los productos polipeptídicos de la digestión del antígeno se unen a la HLA de productos proteínicos de los genes del **complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)** y se presentan en la superficie celular.

Los genes del MHC, que se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 humano, codifican glucoproteínas y se dividen en dos clases según su estructura y función. Los antígenos clase I se componen de una cadena pesada de 45 kDa unida por enlace no covalente con la microglobulina β_2 codificada por un gen fuera del complejo mayor de histocompatibilidad (fig. 3-6). Se encuentran en todas las células nucleadas. Los antígenos clase II son heterodímeros formados por una cadena α de 29 a 34 kDa unida por enlace no covalente con una cadena β de 25 a 28 kDa. Se encuentran en las células presentadoras de antígeno, incluidos los linfocitos B y en los linfocitos T activados.

Las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (proteínas MHC-I) se unen sobre todo con fragmentos peptídicos derivados de proteínas sintetizadas dentro de las células. Los linfocitos T reconocen los péptidos a los que el hospedador es intolerante (p. ej., los de proteínas mutantes o virales). La digestión de dichas proteínas se produce en complejos de enzimas proteolíticas conocidas como **proteasomas** y los fragmentos péptidos se fijan a proteínas MHC en el retículo endoplásmico. Las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (proteínas MHC-II) se encargan sobre todo de productos peptídicos de antígenos extracelulares, como las bacterias, que entran a la célula por endocitosis y se digieren en endosomas tardíos.

RECEPTORES DE LINFOCITOS T

Los complejos proteína del MHC-péptido en la superficie de las células presentadoras de antígeno se unen con los linfocitos T apropiados. Por tanto, los receptores en los linfocitos T deben reconocer una gran variedad de complejos. La mayoría de los receptores en los linfocitos T circulantes están formados por dos unidades polipeptídicas designadas α y β. Forman heterodímeros que reconocen a las proteínas del MHC y los fragmentos de antígeno con los que se combinan (fig. 3-7). Estas células se denominan linfocitos T αβ. Cerca de 10% de los linfocitos T circulantes tiene dos polipéptidos distintos en sus receptores, designados γ y δ y se llaman linfocitos T γδ; estos son prominentes en la mucosa del tubo digestivo y hay evidencia de que forman un vínculo entre el sistema inmunitario innato y el adquirido mediante las citocinas que secretan (fig. 3-3).

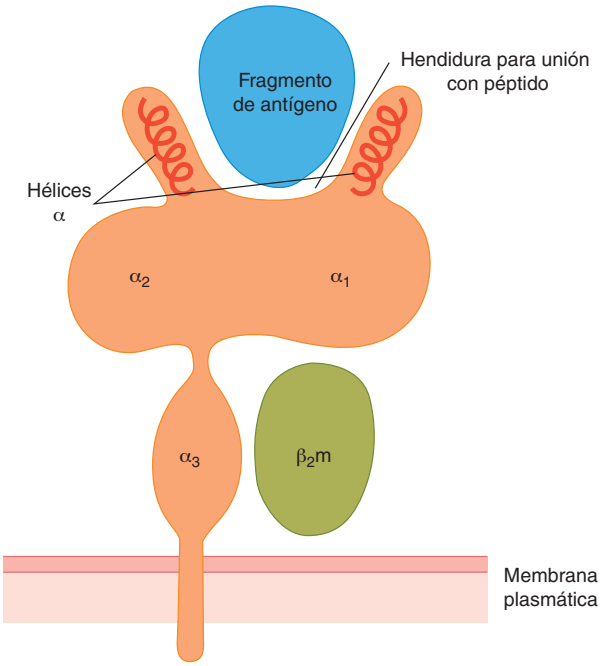


FIGURA 3-6 Estructura esquemática de una proteína MHC clase I unida con un fragmento de antígeno, con base en la estructura del antígeno de histocompatibilidad humano HLA-A2. El saco para unión del antígeno está en la parte superior y está formado por las partes α_1 y α_2 de la molécula. La porción α_3 y la microglobulina β_2 (β_2m) están cerca de la membrana. MHC, complejo mayor de histocompatibilidad. (Reproducida con autorización a partir de Bjorkman PJ, *et al.*: Structure of the human histocompatibility antigen HLA-A2, Nature 1987;Oct8-14;329 (6139):506-512.)

Los CD8 se encuentran en la superficie de los linfocitos T citotóxicos que se unen con proteínas MHC-I; CD4 se encuentra en la superficie de los linfocitos T cooperadores que se unen con proteínas MHC-II (fig. 3-8). Las proteínas CD8 y CD4 facilitan la unión de las proteínas MHC con los receptores de los linfocitos T y también fomentan el desarrollo de los linfocitos. Los linfocitos T citotóxicos CD8 destruyen a sus células blanco en forma directa, mientras que los linfocitos T cooperadores CD4 activados secretan citocinas que activan a otros linfocitos.

Los receptores del linfocito T están rodeados por moléculas y proteínas de adhesión que se unen con proteínas complementarias en la célula presentadora de antígeno cuando las dos células se unen en forma transitoria para formar la "sinapsis inmunitaria" que permite la activación del linfocito T (fig. 3-7). En general, ahora se

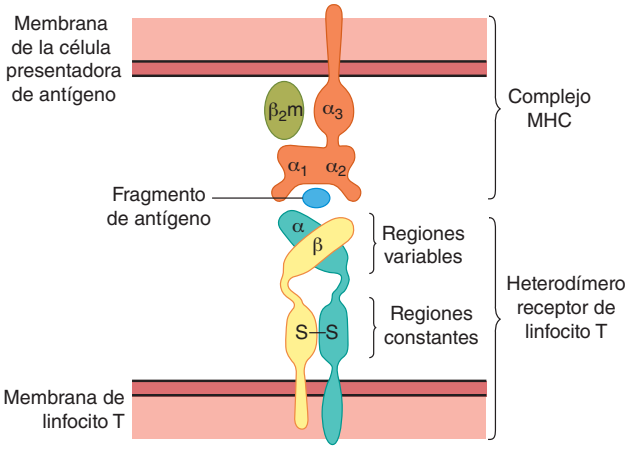


FIGURA 3-7 Interacción entre la célula presentadora de antígeno (arriba) y el linfocito T αβ (abajo). Las proteínas MHC (en este caso, MHC-I) y su fragmento de antígeno peptídico se unen con las unidades α y β que se combinan para formar el receptor de linfocitos T. Algunos expertos se refieren a este conjunto de interacciones entre proteínas como la "sinapsis inmunitaria". MHC, complejo mayor de histocompatibilidad.

acepta que se requieren dos señales para la activación. Una se produce por la unión del antígeno digerido con el receptor del linfocito T. La otra se produce por la unión de las proteínas circundantes en la "sinapsis". Si se produce la primera señal, pero no la segunda, el linfocito T se desactiva y es incapaz de responder.

LINFOCITOS B

Como se explicó antes, los linfocitos B pueden unirse en forma directa con los antígenos, pero deben establecer contacto con los linfocitos T cooperadores para alcanzar la activación completa y producir anticuerpos. Los principales implicados en esta función son los linfocitos de subtipo T_H2. Los linfocitos T cooperadores se desarrollan junto con el linaje T_H2 como respuesta a IL-4 (véase adelante). Por otro lado, IL-12 promueve el fenotipo T_H1. IL-2 actúa en

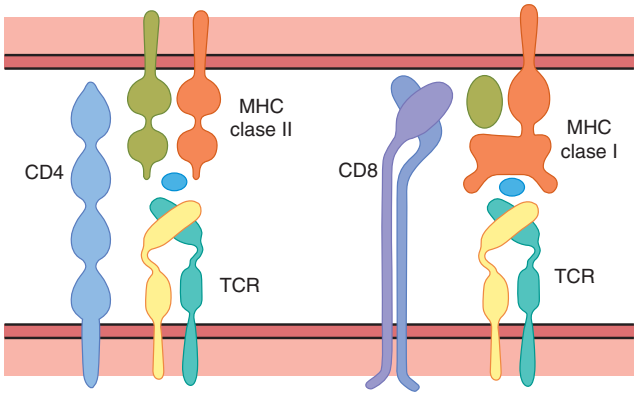


FIGURA 3-8 Diagrama que resume la estructura de CD4 y CD8, así como su relación con las proteínas MHC-I y MHC-II. Nótese que CD4 es una sola proteína, mientras que CD8 es un heterodímero. MHC, complejo mayor de histocompatibilidad.

forma autocrina para hacer que los linfocitos T activados proliferen. La figura 3-9 resume la función de varias citocinas en la activación de los linfocitos B y T.

Los linfocitos B activados proliferan y se transforman en **linfocitos B de memoria** (véase antes) y **células plasmáticas**. Las células plasmáticas secretan grandes cantidades de anticuerpos hacia la circulación general. Los anticuerpos circulan en la fracción globulina del plasma y, al igual que los anticuerpos en otros sitios, se denominan **inmunoglobulinas**. En realidad, las inmunoglobulinas son la forma secretada de los receptores de unión con antígeno en la membrana de la linfocito B.

INMUNOGLOBULINAS

Los anticuerpos circulantes protegen al hospedador mediante la unión y neutralización de algunas toxinas proteínicas, el bloqueo de la adhesión de algunos virus y bacterias a las células, por opsonización bacteriana (véase antes) y por activación del complemento.

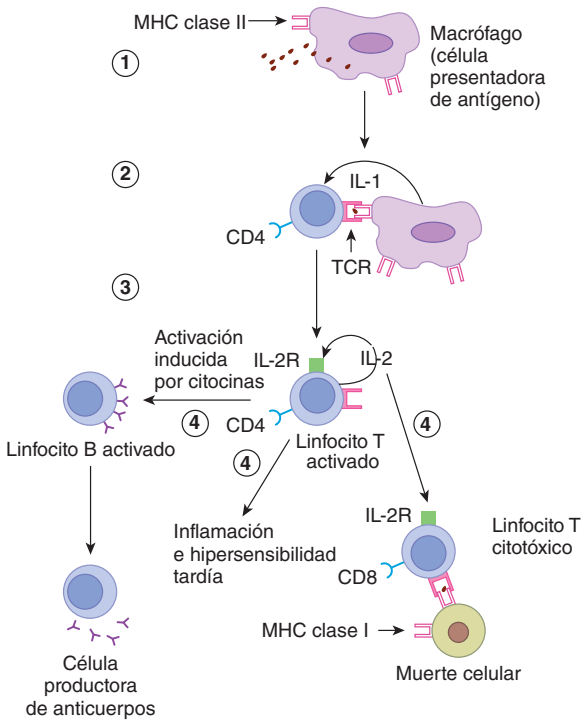


FIGURA 3-9 Resumen de la inmunidad adquirida. (1) una célula presentadora de antígeno (mostrada como un macrófago, aunque también son importantes otros tipos celulares, como las células dendríticas) fagocita y digiere parcialmente un antígeno, luego presenta parte del antígeno junto con péptidos MHC (en este caso, péptidos MHC II en la superficie celular). (2) Se forma una "sinapsis inmunitaria" con un linfocito T CD4 indiferenciado, que se activa para producir IL-2. (3) IL-2 actúa en forma autocrina para inducir la multiplicación celular, con lo que se forma una clona. (4) El linfocito CD4 activado puede promover la activación de linfocitos B y la producción de células plasmáticas, o puede activar a una célula citotóxica CD8. El linfocito CD8 también puede activarse mediante la formación de una sinapsis con una célula presentadora de antígeno MHC-I. MHC, complejo mayor de histocompatibilidad. (Reproducido con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF [eds.]: *Pathophysiology of Disease*, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2010.)

Las células plasmáticas producen cinco tipos generales de anticuerpos inmunoglobulinas. El componente básico de todos es una unidad simétrica que contiene cuatro cadenas polipeptídicas (fig. 3-10).

Las dos cadenas largas se llaman **cadenas pesadas**, las dos cortas son las **cadenas ligeras**. Existen dos tipos de cadenas ligeras, κ y λ y ocho tipos de cadenas pesadas. Las cadenas se unen mediante puentes disulfuro que permiten la movilidad y existen también puentes disulfuro dentro de las cadenas. Además, las cadenas pesadas son flexibles en una región llamada bisagra. Cada cadena pesada tiene un segmento variable (V) cuya secuencia de aminoácidos es muy cambiante; un segmento de diversidad (D) en el cual el segmento de aminoácidos también es muy variable; un segmento de unión (J) cuya secuencia tiene variabilidad moderada y un segmento constante (C) con secuencia de aminoácidos constante. Cada cadena ligera tiene un segmento V, uno J y uno C. Los segmentos V forman parte de los sitios de unión con antígeno (porción Fab de la molécula [fig. 3-10]). La porción Fc de la molécula es la porción efectora, que media las reacciones iniciadas por los anticuerpos.

Dos de las clases de inmunoglobulinas contienen componentes polipeptídicos adicionales (cuadro 3-3). En las IgM, cinco de las unidades básicas de inmunoglobulina se unen alrededor de un polipéptido llamado cadena J para formar un pentámero. En las IgA, las **inmunoglobulinas secretoras**, las unidades de inmunoglobulina forman dímeros y trímeros alrededor de una cadena J y un polipéptido que proviene de las células epiteliales, el componente secretor (SC).

En el intestino, las células M captan los antígenos bacterianos y virales (véase cap. 26) y pasan a los cúmulos subyacentes de tejido linfoide **(placas de Peyer)**, donde activan a los linfocitos T indiferenciados. Luego, estos linfocitos forman linfocitos B que infiltran la mucosa gastrointestinal, respiratoria, genitourinaria, del aparato reproductor femenino y la mama. Ahí secretan grandes cantidades de IgA cuando se exponen de nuevo al antígeno original. Las células epiteliales producen el componente secretor, que actúa como un receptor para la IgA y se une con ésta. La inmunoglobulina secretora resultante pasa a través de las células epiteliales y se secreta por exocitosis. Este sistema de **inmunidad secretora** es un mecanismo de defensa importante y eficaz en todas las superficies mucosas. También se ocupa de la protección inmunitaria conferida por la leche materna de lactantes cuyo sistema inmunitario está todavía inmaduro porque en la leche de la madre se secreta IgA.

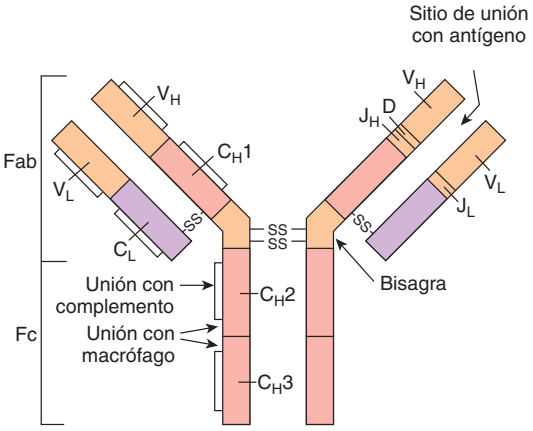


FIGURA 3-10 Molécula típica de inmunoglobulina G. Fab, porción de la molécula que se une con el antígeno; Fc, porción efectora de la molécula. Las regiones constantes se presentan en color rosa y púrpura, las regiones variables se muestran en color naranja. El segmento constante de la cadena pesada se subdivide en C_H1, C_H2 y C_H3. Las líneas SS indican puentes disulfuro entre segmentos. Al lado derecho, se omiten las marcas C para mostrar las regiones J_H, D y J_L.

BASE GENÉTICA DE LA DIVERSIDAD DEL SISTEMA INMUNITARIO

El mecanismo genético para la producción de la inmensa cantidad de configuraciones distintas de inmunoglobulinas producidas por los linfocitos B humanos es un problema biológico fascinante. La diversidad se logra en parte por el hecho de que en las moléculas de inmunoglobulina hay dos tipos de cadenas ligeras y ocho tipos de cadenas pesadas. Como se mencionó, hay áreas con gran variabilidad (**regiones hipervariables**) en cada cadena. La porción variable de las cadenas pesadas consiste en los segmentos V, D y J. En la familia de genes que codifican esta región, hay varios cientos de regiones codificadoras diferentes para el segmento V, alrededor de 20 para el segmento D y cuatro para el segmento J. Durante el

CUADRO 3-3 Inmunoglobulinas humanas[a]

Inmunoglobulina	Función	Cadena pesada	Cadena adicional	Estructura	Concentración plasmática (mg/100 ml)
IgG	Activación de complemento	γ_1, γ_2, γ_3, γ_4		Monómero	1000
IgA	Protección localizada en secreciones externas (lágrimas, secreciones intestinales, etc.)	α_1, α_2	J, SC	Monómero, dímero con cadena J o SC; trímero con cadena	200
IgM	Activación del complemento	μ	J	Pentámero con cadena J	120
IgD	Reconocimiento de antígeno por linfocitos B	δ		Monómero	3
IgE	Actividad de reagina, libera histamina de los basófilos y células cebadas	ε		Monómero	0.05

[a]En todos los casos, las cadenas ligeras son κ o γ.

desarrollo de los linfocitos B, se eligen al azar una región codificadora V, una D y una J, luego se recombinan para formar el gen que produce esa porción variable particular. Existe una recombinación variable similar en las regiones codificadoras de los dos segmentos variables (V y J) en la cadena ligera. Además, los segmentos J son variables porque los segmentos génicos se unen en forma imprecisa y variable (diversidad del sitio de unión) y a veces se agregan nucleótidos (diversidad de la inserción en la unión). Se calcula que estos mecanismos permiten la producción de unas 10^{15} moléculas distintas de inmunoglobulina. La mutación somática aporta variabilidad adicional.

Existen reordenamientos génicos y mecanismos de unión similares para producir la diversidad de los receptores de linfocitos T. En los seres humanos, la subunidad α tiene una región V codificada por uno de los casi 50 genes diferentes y una región J codificada por alguno de otros 50 genes distintos. Las subunidades β tienen una región V codificada por uno de casi 50 genes, una región D codificada por uno de dos genes y una región J codificada por uno de 13 genes. Estas regiones variables permiten la generación de hasta 10^{15} receptores distintos de linfocitos T **(recuadro clínico 3-3** y **recuadro clínico 3-4)**.

Ahora se sabe que más de 300 estados de inmunodeficiencia primaria son el origen de defectos en estas diversas etapas de la maduración de los linfocitos B y T **(recuadro clínico 3-5)**. Algunos de los más importantes de ellos se muestran en la **figura 3-11**.

PLAQUETAS

Las plaquetas son células circulantes con una función mediadora de la hemostasia, importante. Aunque no son células inmunitarias per se, a menudo participan en la respuesta a la lesión hística en cooperación con las células inflamatorias (véase adelante). Tienen un anillo de microtúbulos en su periferia y una membrana con invaginaciones extensas y un sistema intrincado de canalículos en contacto con el líquido extracelular. Sus membranas contienen receptores para colágena, ADP, factor von Willebrand de la pared vascular (véase adelante) y fibrinógeno. Su citoplasma contiene actina, miosina, glucógeno, lisosomas y dos tipos de gránulos: 1) gránulos densos que contienen sustancias no proteínicas que se secretan como respuesta a la activación plaquetaria, incluidas serotonina, ADP y otros nucleótidos de adenina y 2) gránulos α que contienen proteínas secretadas distintas a las hidrolasas de los lisosomas. Estas proteínas incluyen factores de coagulación y **factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)**. El PDGF también se produce en los macrófagos y células endoteliales. Es un dímero formado por subunidades polipeptídicas A y B. Se producen homodímeros (AA y BB) y heterodímeros (AB). El PDGF estimula la cicatrización de heridas y es un mitógeno potente para el músculo liso vascular. Las paredes de los vasos sanguíneos y las plaquetas contienen factor de von Willebrand, que además de su función en la adhesión, regula las concentraciones circulantes del factor VIII (véase adelante).

Cuando un vaso sanguíneo se lesiona, las plaquetas se adhieren a la colágena expuesta y al **factor de von Willebrand** en la pared mediante los receptores en la membrana plaquetaria. El factor de von Willebrand es una molécula circulante muy grande que se produce en las células endoteliales. La unión induce la activación de las plaquetas, las cuales liberan el contenido de sus gránulos. El ADP liberado actúa sobre los receptores para ADP en las membranas plaquetarias para producir acumulación de más plaquetas (**agregación plaquetaria**). Los seres humanos tienen al menos tres tipos distintos de receptores para ADP plaquetario: $P2Y_1$, $P2Y_2$ y $P2X_1$. Es obvio que estos son blancos atractivos para desarrollo farmacológico; hay varios inhibidores nuevos prometedores para la prevención de infarto miocárdico y apoplejía. El **factor activador de las plaquetas (PAF)** es una citocina secretada por los neutrófilos y monocitos y plaquetas, que fomenta la agregación. Este compuesto también tiene actividad antiinflamatoria. Es un fosfolípido éter, 1-alquil-2-acetil-gliceril-3-fosforilcolina, que se produce a partir de los lípidos de la membrana. Actúa mediante un receptor acoplado con proteína G

RECUADRO CLÍNICO 3-3

Autoinmunidad

A veces el proceso que elimina anticuerpos contra autoantígenos falla y se producen diferentes **enfermedades autoinmunitarias**. Estas pueden estar mediadas por linfocitos B o linfocitos T y pueden ser específicas para órganos o generalizadas. Incluyen diabetes mellitus tipo 1 (anticuerpos contra células B de los islotes pancreáticos), miastenia grave (anticuerpos contra los receptores colinérgicos nicotínicos) y esclerosis múltiple (anticuerpos contra la proteína básica de mielina y varios componentes más de ésta). En algunos casos, los autoanticuerpos se dirigen contra receptores y son capaces de activarlos; por ejemplo, los anticuerpos contra los receptores para TSH aumentan la actividad tiroidea y causan enfermedad de Graves (véase cap. 19). Otros trastornos se deben a la producción de anticuerpos contra microorganismos invasores que tienen reacciones cruzadas con constituyentes normales del cuerpo (**mimetismo molecular**). Un ejemplo es la fiebre reumática después de una infección estreptocócica; una parte de la miosina cardiaca se parece a una porción de la proteína M estreptocócica y los anticuerpos inducidos por esta proteína atacan a la miosina y dañan el corazón. Algunos trastornos se deben a **efectos de testigo inocente**, en los que la inflamación sensibiliza a los linfocitos T cercanos y los activa, cuando de otra forma no responderían.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de los trastornos autoinmunitarios se basa en los intentos de restablecer o restaurar la función dañada (como aportar la insulina exógena en la diabetes de tipo 1) y también otros esfuerzos inespecíficos para disminuir la inflamación (por medio de corticosteroides), o de suprimir la respuesta inmunitaria. En fecha reciente se ha detectado que los fármacos que disminuyen la función de los linfocitos B muestran alguna eficacia contra diversos trastornos autoinmunitarios que incluyen artritis reumatoide y lo logran muy probablemente al interrumpir la producción de autoanticuerpos que contribuyen a la patogenia de las enfermedades.

RECUADRO CLÍNICO 3-4

Trasplante de tejido

El sistema de linfocitos T es el causante del rechazo del tejido trasplantado. Cuando se trasplantan tejidos como la piel y riñones de un donador a un receptor de la misma especie, los trasplantes "se instalan" y funcionan por un tiempo, pero luego sufren necrosis y hay "rechazo" porque el receptor desarrolla una respuesta inmunitaria contra el tejido trasplantado. Esto casi siempre ocurre, incluso si el donador y el receptor son familiares cercanos y los únicos trasplantes que nunca se rechazan son los que se hacen entre gemelos idénticos. Sin embargo, sigue siendo la única opción viable el trasplante de órganos en algunas enfermedades en fase terminal.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Se han desarrollado varios tratamientos para resolver el rechazo de órganos trasplantados en humanos. El objetivo terapéutico es detener el rechazo sin dejar al paciente vulnerable a infecciones masivas. Una estrategia es eliminar a los linfocitos T mediante la destrucción de todas las células con división rápida con fármacos como azatioprina, un antimetabolito de la purina, pero esto vuelve a los pacientes susceptibles a las infecciones y al cáncer. Otra es administrar glucocorticoides, que inhiben la proliferación de linfocitos T citotóxicos mediante el bloqueo de la producción de IL-2, pero estos fármacos causan osteoporosis, trastornos mentales y las otras manifestaciones del síndrome de Cushing (véase cap. 20). En fecha más reciente se han favorecido los inmunodepresores como **ciclosporina** o **tacrolimús (FK-506)**. La activación del receptor de linfocitos T normalmente aumenta el calcio intracelular, que actúa a través de la calmodulina para activar la calcineurina. La calcineurina desfosforila al factor de trascripción NF-AT, que se desplaza al núcleo y aumenta la actividad de los genes que codifican IL-2 y citocinas estimulantes relacionadas. La ciclosporina y tacrolimús evitan la desfosforilación de NF-AT. Sin embargo, estos fármacos inhiben todas las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T, además la ciclosporina causa daño renal y cáncer. Una nueva estrategia alentadora para el rechazo del trasplante es la producción de linfocitos T que no respondan mediante el uso de fármacos que bloqueen la estimulación conjunta necesaria para su activación normal (véase el texto). Los fármacos con eficacia clínica que actúan de esta forma podrían ser muy valiosos para los cirujanos de trasplantes.

RECUADRO CLÍNICO 3-5

Inmunodeficiencias primarias

Las mutaciones en enzimas, factores de trascripción, receptores y otros reguladores de la inmunidad adquirida o innata causan trastornos por inmunodeficiencia primaria. Por lo general, los pacientes desarrollan infecciones frecuentes o son más susceptibles a infecciones inusuales, aunque también están expuestos a trastornos autoinmunitarios, inflamación espontánea y neoplasias malignas. Las implicaciones dependen del punto en que se altera el sistema inmunitario, las mutaciones que impiden el desarrollo de muchos linajes linfoides tienen las consecuencias más graves (fig. 3-11).

AVANCES TERAPÉUTICOS

Es probable que las inmunodeficiencias leves solo requieran tratamientos mínimos o de apoyo, pero las más graves conllevan morbilidad sustancial y muerte temprana. Por tanto, los pacientes que sufren estos últimos trastornos son prospectos para recibir tratamiento temprano y definitivo, y muchos se benefician en gran medida con el trasplante de células madre hematopoyéticas alógenas, siempre que toleren el procedimiento y pueda encontrarse un donador adecuado. Por otra parte, la naturaleza monogénica de muchas inmunodeficiencias primarias las convierte en un blanco atractivo para estudios con técnica de terapia génica. Se han obtenido varios éxitos notables con trasplante de células madre hematopoyéticas con vectores retrovirales o lentivirales que portan una copia natural del gen afectado, como en la deficiencia inmunitaria combinada grave (SCID, *severe combined immune deficiency*) vinculada al cromosoma X, que produce mutaciones en la cadena γ del receptor para IL-2.

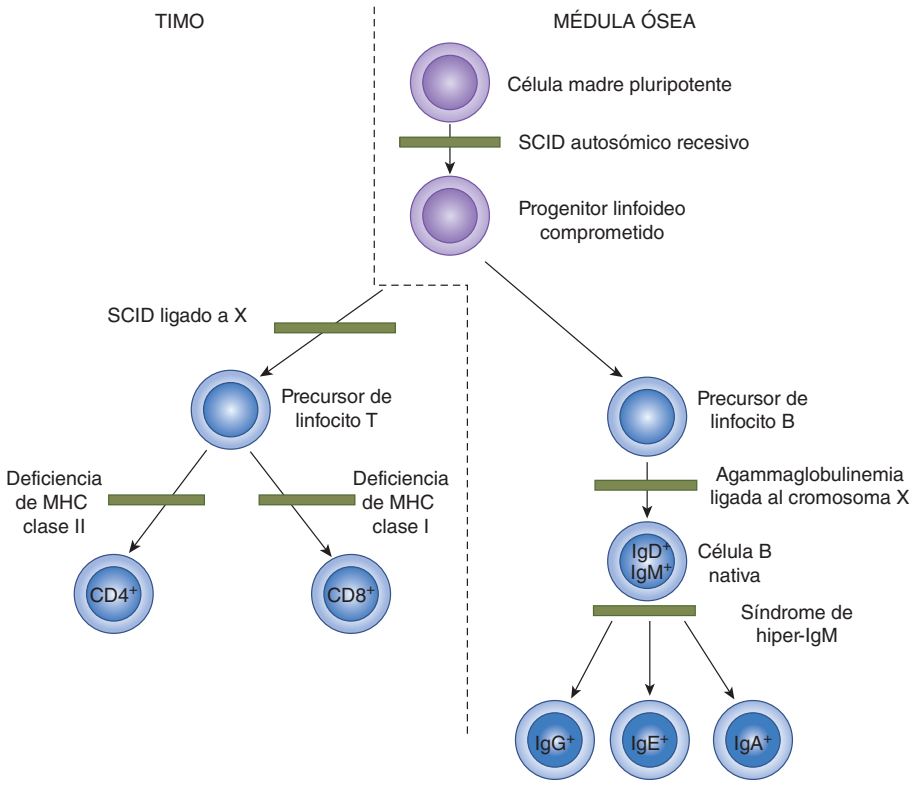


FIGURA 3-11 Sitios de bloqueo congénito de la maduración de linfocitos B y T en varios estados de inmunodeficiencia primaria. SCID, inmunodeficiencia combinada grave.

para aumentar la producción de derivados del ácido araquidónico, incluido el tromboxano A_2. En el capítulo 31 se describe la función de este compuesto en el equilibrio entre la actividad de coagulación y anticoagulación en el sitio de lesión vascular.

La producción de plaquetas está regulada por factores estimulantes de colonias que controlan la producción de megacariocitos, más **trombopoyetina**, un factor proteínico circulante. Este factor, que facilita la maduración de los megacariocitos, se produce de manera constitutiva en el hígado y los riñones; las plaquetas tienen receptores para trombopoyetina. Por consiguiente, cuando el número de plaquetas es bajo, se une un menor porcentaje y hay más disponible para estimular la producción de plaquetas. Por el contrario, cuando el recuento plaquetario es alto, más trombopoyetina está unida y hay menos disponible, lo que establece una forma de retroalimentación para controlar la producción de plaquetas. La porción amino terminal de la molécula de trombopoyetina tiene actividad estimulante de las plaquetas, mientras que la porción carboxilo terminal contiene muchos residuos de carbohidratos y está vinculada con la biodisponibilidad de la molécula.

Cuando el recuento plaquetario es bajo, la retracción del coágulo es deficiente y es menor la constricción de los vasos rotos. El síndrome clínico resultante (**púrpura trombocitopénica**) se caracteriza por formación fácil de equimosis y múltiples hemorragias subcutáneas. La púrpura también se puede presentar cuando el recuento plaquetario es normal y en algunos casos, las plaquetas circulantes son anormales (púrpura trombasténica). Las personas con trombocitosis están predispuestas a fenómenos trombóticos.

INFLAMACIÓN Y CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

LESIÓN LOCAL

La inflamación es una respuesta localizada compleja ante cuerpos extraños como bacterias o en algunos casos, a sustancias producidas en el interior. Incluye una secuencia de reacciones que al principio implican citocinas, neutrófilos, moléculas de adhesión, complemento e IgG. También participa el PAF, un agente con potentes efectos inflamatorios. Más tarde participan los monocitos y linfocitos. Las arteriolas del área inflamada se dilatan y la permeabilidad capilar aumenta (véanse caps. 32 y 33). Cuando la inflamación ocurre en la piel o justo bajo ella **(fig. 3-12)**, en forma característica hay enrojecimiento, hinchazón, dolor espontáneo y a la palpación. En otros sitios, es un componente clave del asma, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y muchas otras enfermedades (véase recuadro clínico 3-2).

Cada vez hay más evidencia de que un factor de transcripción, el **factor nuclear κB (NF-κB)**, tiene una función importante en la respuesta inflamatoria. NF-κB es un heterodímero que existe normalmente en el citoplasma de las células unido con IκBα, que lo mantiene inactivo. Los estímulos como las citocinas, virus y oxidantes, separan NF-κB de IκBα, que luego se degrada. NF-κB se desplaza al núcleo, donde se une con el DNA de los genes para numerosos mediadores inflamatorios, lo cual resulta en mayor producción y secreción. Los glucocorticoides inhiben la activación de NF-κB

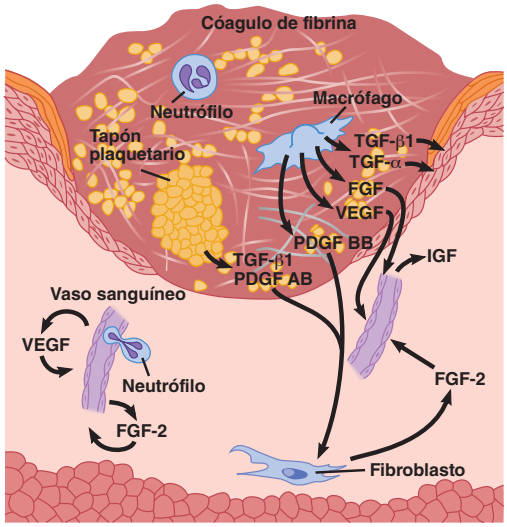


FIGURA 3-12 Herida cutánea tres días después de la lesión, se muestran las múltiples citocinas y factores de crecimiento que influyen en el proceso de reparación. FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGF, factor de crecimiento transformador; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. Nótese que la epidermis crece bajo el coágulo de fibrina, lo que restaura la continuidad de la piel. (Modificada a partir de Singer AJ, Clark RAF: Cutaneous wound healing. *N Engl J med* 1999;Sep 2;341(10):738-746.)

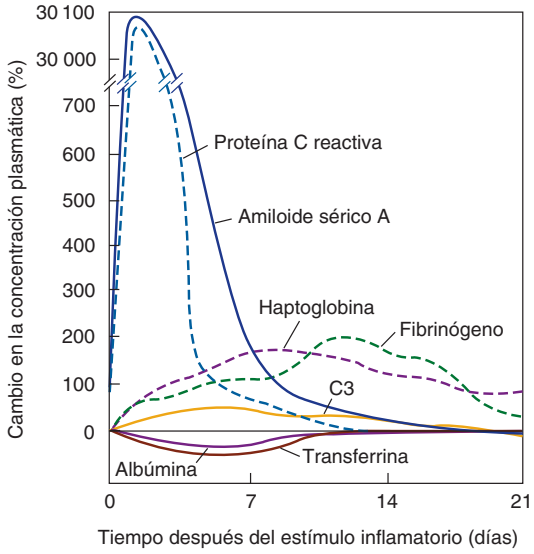


FIGURA 3-13 Tiempos para los cambios en algunas proteínas importantes de fase aguda. C3, componente C3 del complemento. (Modificado y reproducido con autorización de Mc Adam KP, Elin RJ, Sipe JD, Wolff SM: Changes in human serum amyloid A and C-reactive protein after ethiocholanolone-induced inflammation. *J Clin Invest*, 1978 Feb;61(2):390-394.)

mediante el aumento en la producción de IκBα y es probable que esta sea la base principal de su acción antiinflamatoria (véase cap. 20).

RESPUESTA SISTÉMICA A LA LESIÓN

Las citocinas producidas como respuesta a la inflamación y otras lesiones, así como la infección diseminada, también inducen respuestas generalizadas. Estas incluyen alteraciones en las **proteínas de fase aguda** plasmáticas, definidas como proteínas cuya concentración aumenta o disminuye al menos 25% después de una lesión. Muchas de las proteínas son de origen hepático. Varias de ellas se muestran en la figura 3-13. Aún no se comprenden del todo las causas de los cambios en la concentración, pero puede decirse que muchos de los cambios tienen un fin homeostásico. Por ejemplo, un aumento en la proteína C reactiva activa a los monocitos e induce una mayor producción de citocinas. Otros cambios que ocurren como respuesta a la lesión incluyen somnolencia, equilibrio negativo de nitrógeno y fiebre.

CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

Cuando se daña el tejido, las plaquetas se adhieren a la matriz expuesta mediante integrinas que se adhieren a la colágena y a la laminina (fig. 3-12). La coagulación sanguínea produce trombina, la cual fomenta la agregación y liberación de los gránulos de las plaquetas. Los gránulos plaquetarios generan una respuesta inflamatoria. Las selectinas atraen a los leucocitos, que se unen a las integrinas en las células endoteliales, lo que conduce a su extravasación a través de las paredes vasculares. Las citocinas liberadas por los leucocitos y las plaquetas aumentan las integrinas de los macrófagos, los cuales migran al área lesionada y a las integrinas de los fibroblastos y células epiteliales, que median la cicatrización de la herida y la formación de la cicatriz. La plasmina ayuda a la cicatrización mediante la eliminación del exceso de fibrina. Esto favorece la migración de los queratinocitos hacia la herida para restaurar el epitelio bajo la costra. Se incrementa la síntesis de colágena, produciendo una cicatriz. Las cicatrices alcanzan 20% de su fuerza final en tres semanas y más tarde se fortalecen más, pero nunca llegan a más de 70% de la fuerza de la piel normal.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las respuestas inmunitarias e inflamatorias están mediadas por varios tipos celulares diferentes (granulocitos, linfocitos, monocitos, células cebadas, macrófagos hísticos y células presentadoras de antígeno) que provienen sobre todo de la médula ósea y pueden circular o residir en el tejido conjuntivo.
- Los granulocitos establecen respuestas fagocíticas que rodean y destruyen bacterias. Esto se acompaña de la liberación de radicales de oxígeno y otros mediadores hacia los tejidos adyacentes que pueden causar lesión hística.
- Las células cebadas y los basófilos producen las reacciones alérgicas ante sustancias que son inocuas para personas no alérgicas.
- Diversos mediadores solubles orquestan el desarrollo de las células inmunitarias efectoras y sus reacciones inmunitarias e inflamatorias subsiguientes.
- La inmunidad innata representa una respuesta primitiva, conservada a lo largo de la evolución, ante componentes microbianos estereotipados.
- La inmunidad adquirida se desarrolla con más lentitud que la innata, pero es duradera y a menudo más eficaz por su mayor especificidad.

- Los reordenamientos genéticos confieren a los linfocitos B y T una gran variedad de receptores capaces de reconocer miles de millones de antígenos extraños.
- En condiciones normales, los linfocitos que reaccionan al cuerpo mismo se eliminan; una falla en este proceso causa una enfermedad autoinmunitaria. La enfermedad también puede ser resultado de la función o desarrollo anormales de los granulocitos y linfocitos. En estos últimos casos, casi siempre existen respuestas inmunitarias deficientes ante las amenazas microbianas.
- Las respuestas inflamatorias se producen en reacción a infecciones o lesión y permiten la resolución de la amenaza, aunque pueden dañar tejido por lo demás sano. Diversas enfermedades crónicas se producen por respuestas inflamatorias excesivas que persisten incluso después de que desapareció la amenaza o son inducidas por estímulos a los cuales no reaccionarían personas normales sanas.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. En un experimento, un científico trata a un grupo de ratones con un antisuero que reduce en forma notable el número de neutrófilos circulantes. En comparación con los animales del grupo testigo no tratados, los ratones con un número menor de neutrófilos se tornaron más susceptibles a la muerte inducida por inoculación bacteriana. ¿Es posible atribuir el incremento de la mortalidad al déficit relativo de alguno de los factores siguientes?
   A. Inmunidad adquirida
   B. Oxidantes
   C. Plaquetas
   D. Factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF)
   E. Integrinas.
2. Un estudiante universitario de 20 años acude a la enfermería en abril y señala que tiene secreción y congestión nasales, prurito en los ojos y sibilancias. Señala que en la misma época cada año presenta manifestaciones similares y que logra algún alivio con antihistamínicos que se obtienen sin receta, aunque le causan somnolencia y dificultad para estudiar. ¿Cuál de los siguientes anticuerpos específicos contra el polen podría estar relacionado con los síntomas, como consecuencia de una síntesis inapropiada?
   A. IgA
   B. IgD
   C. IgE
   D. IgG
   E. IgM.
3. Si se pudiera obtener tejido de la cavidad nasal para una biopsia del paciente descrito en la pregunta 2 durante la fase sintomática: ¿en cuál de los siguientes tipos celulares muy probablemente el estudio histológico identificaría desgranulación?
   A. Células dendríticas
   B. Linfocitos
   C. Neutrófilos
   D. Monocitos
   E. Células cebadas.
4. Una compañía de biotecnología trabaja en el diseño de una estrategia terapéutica nueva contra el cáncer que comprende inducir una respuesta inmunitaria intensificada a proteínas celulares que experimentan mutación en la enfermedad. ¿Cuáles de las siguientes células o procesos inmunitarios muy probablemente **no** se necesitarán para que el tratamiento sea satisfactorio?
   A. Linfocitos T citotóxicos
   B. Presentación de antígeno en el contexto de MHC-II
   C. Degradación de proteasomas
   D. Redisposiciones génicas que producen receptores de linfocitos T
   E. Sinapsis inmunitaria.
5. La capacidad de las células sanguíneas para fagocitar patógenos y establecer una explosión respiratoria aumenta por:
   A. interleucina-2 (IL-2)
   B. factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)
   C. eritropoyetina
   D. interleucina-4 (IL-4)
   E. interleucina-5 (IL-5).
6. Las células encargadas de la inmunidad innata se activan más a menudo por:
   A. glucocorticoides
   B. polen
   C. secuencias de carbohidratos en la pared celular bacteriana
   D. eosinófilos
   E. trombopoyetina.
7. A una persona que muestra exacerbación aguda de artritis reumatoide se le extrae líquido de la articulación de la rodilla, que está inflamada e hinchada. ¿En cuál de las proteínas siguientes se advertirá una disminución, según el análisis bioquímico de las células de inflamación identificadas en el líquido extraído?
   A. Interleucina 1
   B. Factor de necrosis tumoral-α
   C. Factor nuclear-κB
   D. IκBα
   E. Factor de von Willebrand.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Bonilla FA, Oettgen HC: Adaptive immunity. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S33.

Chaplin DD: Overview of the immune response. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S3.

Delibro G: The Robin Hood of antigen presentation. Science 2004;302:485.

Dhainaut J-K, Thijs LG, Park G (editors): *Septic Shock*. WB Saunders, 2000.

Ganz T: Defensins and host defense. Science 1999;286:420.

Karin M, Ben-Neriah Y: Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-κB activity. Annu Rev Immunol 2000;18:621.

Rivat C, Santilli G, Gaspar HB, *et al.*: Gene therapy for primary immunodeficiencies. Hum Gene Therap 2012;23:666.

Samstein B, Emond JC: Liver transplant from living related donors. Annu Rev Med 2001;52:147.

Singer AJ, Clark RAF: Cutaneous wound healing. N Engl J Med 1999;341:738.

Tedder TF, Steeber DA, Chen A, *et al.*: The selectins: Vascular adhesion molecules. FASEB J 1995;9:866.

Tilney NL: *Transplant: From Myth to Reality*. Yale University Press, 2003.

Walport MJ: Complement. (Two parts.) N Engl J Med 2001;344:1058, 1140.

CAPÍTULO

4

Tejido excitable: nervios

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Nombrar los diversos tipos de células de la glía y sus funciones.
- Nombrar las partes de una neurona y sus funciones.
- Describir la naturaleza química de la mielina y resumir las diferencias en las formas en que las neuronas no mielinizadas y mielinizadas conducen los impulsos.
- Definir el transporte axónico anterógrado y retrógrado.
- Describir los cambios en los conductos iónicos subyacentes a los potenciales de acción.
- Enumerar los diversos tipos de fibras nerviosas que se encuentran en el sistema nervioso de los mamíferos.
- Describir la función de las neurotrofinas.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central (SNC) humano contiene alrededor de 10^{11} (100 000 millones) de **neuronas**. También contiene 2 a 10 veces este número de **células neurogliales**. El SNC es un sistema complejo; se calcula que 40% de los genes humanos participa en su formación, al menos en cierto grado. Las neuronas, los bloques de construcción básicos del sistema nervioso, evolucionaron a partir de células neuroefectoras primitivas que respondían con contracción a varios estímulos. En animales más complejos, la contracción se convirtió en la función especializada de las células musculares, mientras que la integración y transmisión de los impulsos nerviosos se han convertido en funciones especializadas de las neuronas. Las neuronas y las células gliales que rodean a los capilares cerebrales forman una unidad esencial e idónea necesaria para la función cerebral normal, incluidas actividad sináptica, homeostasia de líquido extracelular, metabolismo energético y protección neuronal. Las perturbaciones en la interacción de los elementos mencionados constituyen las bases fisiopatológicas de muchos cuadros neurológicos (como isquemia cerebral, convulsiones, enfermedades neurodegenerativas y edema cerebral). Este capítulo describe los componentes celulares del SNC y la excitabilidad de las neuronas, las cuales son el origen de las señales eléctricas que permiten a las neuronas integrar y transmitir impulsos (potenciales de acción, potenciales de receptor y potenciales sinápticos).

Biblioteca Médica Virtual

ELEMENTOS CELULARES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

CÉLULAS NEUROGLIALES

Por muchos años después de su descubrimiento, las células neurogliales (o neuroglia) se consideraron como el tejido conjuntivo del SNC. De hecho, el sufijo *glía* significa *pegamento* en griego. Sin embargo, en la actualidad se reconoce a estas células por su función en la comunicación dentro del SNC en conjunto con las neuronas. A diferencia de las neuronas, las células neurogliales mantienen la división celular en la edad adulta y su capacidad para proliferar es notable después de una lesión cerebral (p. ej., apoplejía).

Hay dos tipos de células neurogliales en el sistema nervioso de los vertebrados: **microglia** y **macroglia**. La microglia se compone de células limpiadoras parecidas a los macrófagos hísticos, eliminan restos celulares derivados de la lesión, infección y enfermedad (p. ej., esclerosis múltiple, demencia relacionada con sida, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer). La microglia proviene de macrófagos fuera del sistema nervioso central y carece de relación fisiológica o embriológica con otros tipos de células neurales.

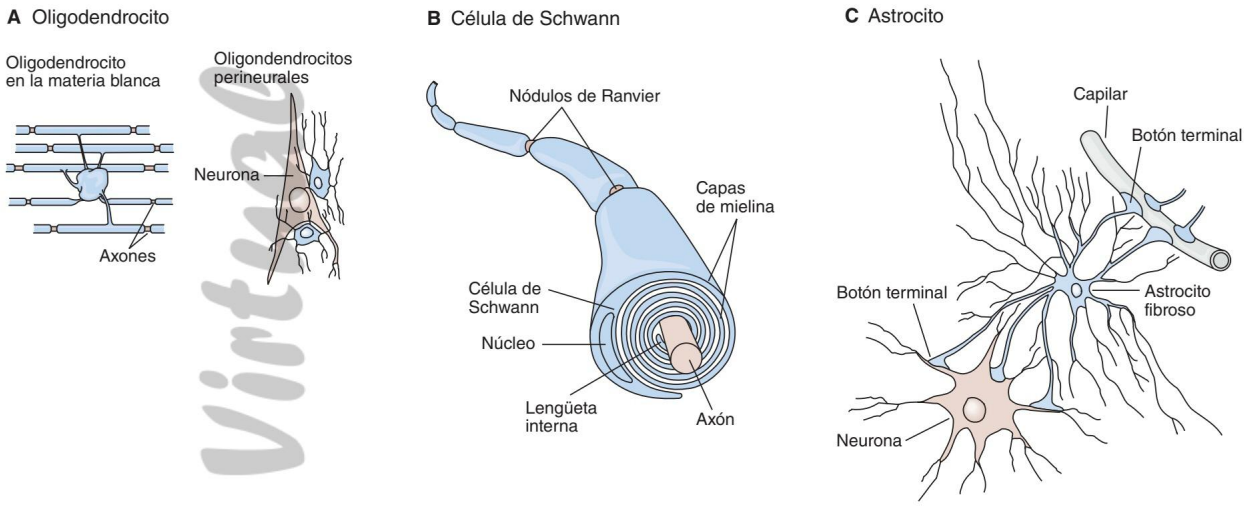


FIGURA 4-1 Los principales tipos de células neurogliales en el sistema nervioso. A) Los oligodendrocitos son pequeños, con relativamente pocas prolongaciones. Los que están en la materia blanca proporcionan mielina, los que están en la materia gris sostienen a las neuronas. **B)** Las células de Schwann aportan la mielina al sistema nervioso periférico. Cada célula forma un segmento de vaina de mielina de 1 mm de largo; la vaina asume su forma conforme la lengüeta interna de la célula de Schwann gira alrededor del axón varias veces envolviéndolo en capas concéntricas. Los intervalos entre los segmentos de mielina son los nódulos de Ranvier. **C)** Los astrocitos son las células neurogliales más abundantes en el SNC, se caracterizan por su forma estrellada. Establecen contacto con los capilares y las neuronas y se cree que tienen función nutricia. También participan en la formación de la barrera hematoencefálica. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ [eds.]: *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2013.)

Hay tres tipos de células de la macroglia: oligodendrocitos, células de Schwann y astrocitos (fig. 4-1). Los **oligodendrocitos** y **células de Schwann** participan en la formación de mielina alrededor de los axones en el SNC y en el sistema nervioso periférico, respectivamente.

Los **astrocitos** se encuentran en todo el SNC, se subdividen en dos grupos. Los **astrocitos fibrosos**, que contienen muchos filamentos intermedios, se encuentran sobre todo en la materia blanca. Los **astrocitos protoplásmicos** se encuentran en la materia gris y tienen citoplasma granular. Ambos tipos emiten prolongaciones a los vasos sanguíneos, donde inducen a los capilares para formar las uniones ocluyentes que constituyen la **barrera hematoencefálica**. También emiten prolongaciones que envuelven las sinapsis y la superficie de las células nerviosas. Los astrocitos protoplásmicos tienen un potencial de membrana que varía con la concentración extracelular de potasio (K^+), pero no generan potenciales propagados. Producen sustancias con tropismo para las neuronas y ayudan a mantener la concentración adecuada de iones y neurotransmisores mediante la captación de K^+ y de los neurotransmisores glutamato y ácido γ-aminobutírico (GABA).

NEURONAS

Las neuronas del sistema nervioso central de los mamíferos tienen formas y tamaños diversos. La mayoría tiene las mismas partes que la neurona motora espinal típica mostrada en la figura 4-2.

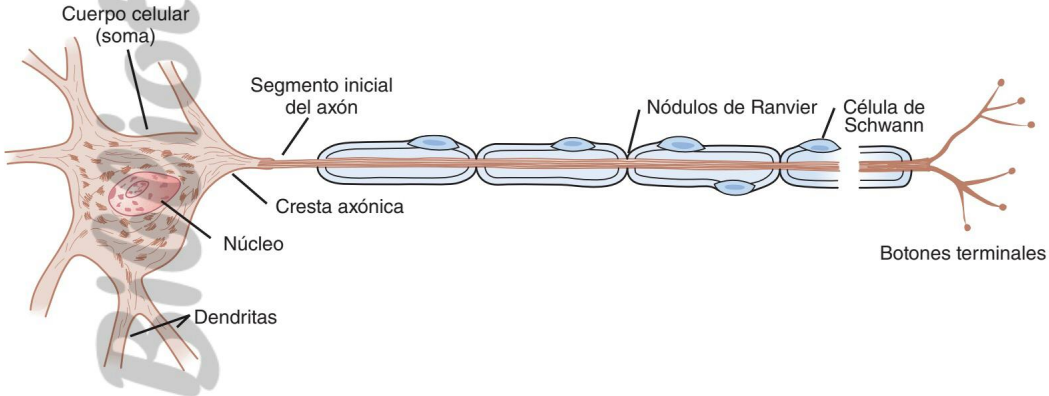


FIGURA 4-2 Neurona motora con axón mielinizado. Una neurona motora está formada por el cuerpo celular (soma) con un núcleo, varias prolongaciones llamadas dendritas y un largo axón fibroso que se origina en el cono axónico. La primera parte del axón se llama segmento inicial. Las células de Schwann forman una vaina de mielina que rodea al axón, excepto en su parte final y en los nódulos de Ranvier. Los botones terminales se localizan en las terminaciones nerviosas.

Biblioteca Virtual

El cuerpo celular (**soma**) contiene el núcleo y es el centro metabólico de la neurona. Las neuronas tienen varias prolongaciones llamadas **dendritas** que se extienden fuera del cuerpo celular y se ramifican muchas veces. En particular, en la corteza del cerebro y del cerebelo, las dendritas tienen pequeñas proyecciones abultadas llamadas **espinas dendríticas**. Una neurona típica tiene también un largo **axón** fibroso que se origina en un área algo engrosada del cuerpo celular, el **cono axónico**. La primera porción del axón se denomina **segmento inicial**. El axón se divide en **terminaciones presinápticas**, cada una de las cuales termina en varios **botones sinápticos**, también llamados **botones terminales**. Contienen gránulos o vesículas en las que se almacenan los transmisores sinápticos que secretan los nervios. Según el número de proyecciones que surjan del cuerpo celular, las neuronas pueden clasificarse en **unipolares**, **bipolares** y **multipolares** (fig. 4-3).

La terminología convencional usada para las partes de una neurona funcionan lo suficientemente bien para las neuronas motoras y las interneuronas, pero surgen problemas con los términos "dendritas" y "axones" cuando se aplican a otros tipos de neuronas que se encuentran en el sistema nervioso. Desde el punto de vista funcional, las neuronas casi siempre tienen cuatro zonas importantes: 1) una zona receptora o dendrítica, en la que se integran los múltiples cambios de potenciales generados por las conexiones sinápticas; 2) un sitio donde se generan los potenciales de acción propagados (el segmento inicial en las neuronas motoras espinales, el primer nódulo de Ranvier en las neuronas sensitivas cutáneas); 3) un axón que transmite los impulsos propagados a las terminaciones nerviosas y 4) las terminaciones nerviosas, donde los potenciales de acción inducen la liberación de los transmisores sinápticos. El cuerpo celular a menudo se localiza en la zona dendrítica final del axón, pero

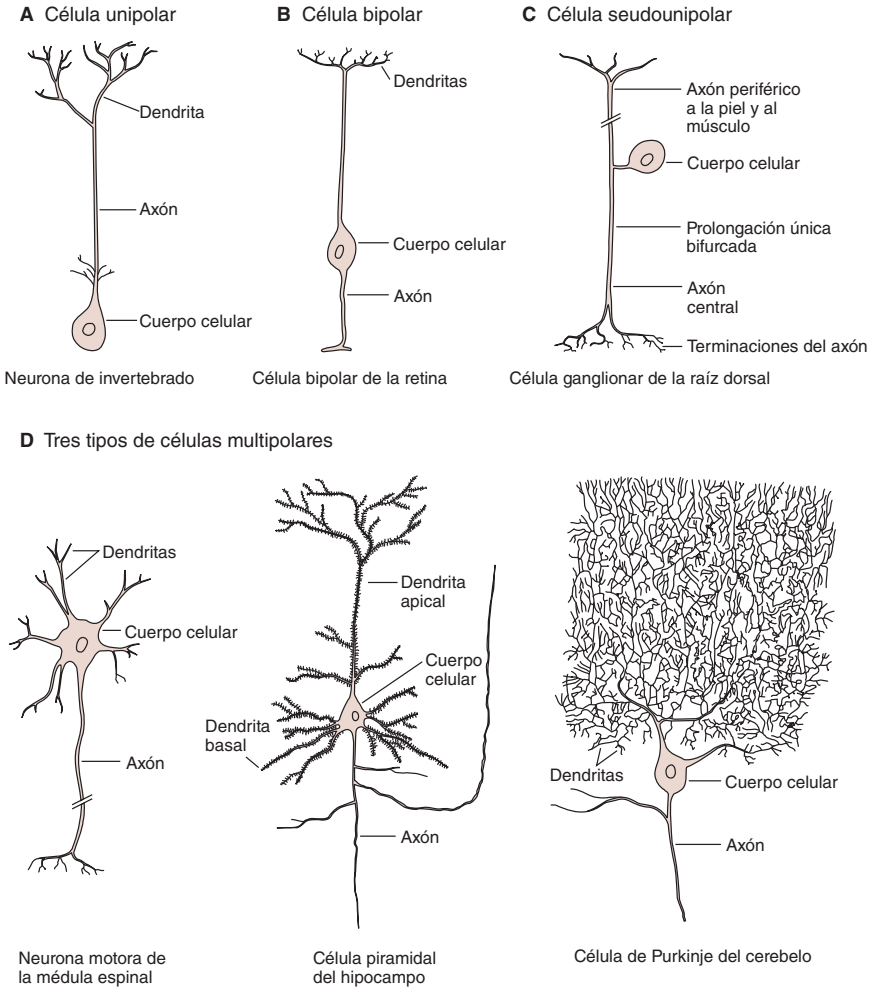


FIGURA 4-3 **Algunos tipos de neuronas en el sistema nervioso de los mamíferos. A)** las neuronas unipolares tienen una prolongación, con distintos segmentos que sirven como superficies receptoras y terminaciones liberadoras. **B)** las neuronas bipolares tienen dos prolongaciones especializadas: una dendrita que lleva información a la célula y un axón que transmite información desde la célula. **C)** algunas neuronas sensitivas tienen una subclase de células bipolares llamadas células seudounipolares. Conforme la célula se desarrolla, una sola prolongación se divide en dos y ambas funcionan como axones, uno se dirige a la piel o músculo y el otro a la médula espinal. **D)** las células multipolares tienen un axón y muchas dendritas. Los ejemplos incluyen las neuronas motoras; células piramidales del hipocampo con dendritas en el vértice y en la base y las células cerebelares de Purkinje con un árbol dendrítico en un solo plano. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ [eds.]: *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2013.)

RECUADRO CLÍNICO 4-1

Enfermedades desmielinizantes

La conducción normal de potenciales de acción depende de las propiedades aislantes de la **mielina**. Por tanto, los defectos en la mielina pueden tener consecuencias neurológicas adversas importantes. Un ejemplo es la **esclerosis múltiple (MS)**, una enfermedad autoinmunitaria que afecta a más de tres millones de personas en el mundo, casi siempre inicia entre los 20 y 50 años de edad y afecta a las mujeres con una frecuencia casi dos veces mayor que en los varones. Al parecer la causa de la MS incluye factores genéticos y ambientales. Es más frecuente en personas caucásicas que viven en países con clima templado, incluidos países de Europa, el sur de Canadá, el norte de Estados Unidos y el sureste de Australia. Los desencadenantes ambientales incluyen la exposición temprana a virus como el virus Epstein-Barr y a los virus del sarampión, herpes, varicela o influenza. En la MS hay anticuerpos y leucocitos que atacan la mielina, lo que causa inflamación y lesión de la vaina y al final también de los nervios que rodea. La pérdida de mielina produce fuga de K^+ a través de los conductos activados por voltaje, hiperpolarización y falla de los potenciales de acción. El cuadro inicial suele consistir en **paraparesias** (debilidad en las extremidades pélvicas) que a veces se acompañan de espasticidad leve e hiperreflexia; **parestesias**; insensibilidad; incontinencia urinaria e intolerancia al calor. En la exploración clínica a menudo se advierte **neuritis óptica** que se caracteriza por visión borrosa, cambios en la percepción de colores, defectos campimétricos visuales (**escotoma central**), dolor con los movimientos oculares; **disartria** y **disfagia**. Los síntomas por lo común son exacerbados cuando aumenta la temperatura corporal o la ambiental. La evolución de la enfermedad es muy variable. En la forma más común llamada **MS recidivante-remitente** surgen repentinamente episodios transitorios que duran semanas o meses para desaparecer poco a poco. Años después surgen a veces episodios y al final no se produce la recuperación total. Muchos de los pacientes más adelante terminan por mostrar una evolución constante hacia el empeoramiento y solo tienen leves periodos de remisión (**MS progresiva-secundaria**). Otros tienen la forma progresiva de la enfermedad en que no se producen periodos de remisión (**MS progresiva-primaria**). El diagnóstico de MS es muy difícil, casi siempre se retrasa hasta que ocurren múltiples episodios con deficiencias separadas en tiempo y espacio. Las **pruebas de conducción nerviosa** permiten detectar disminución en la velocidad de conducción en las vías motoras y sensitivas. El análisis del líquido cefalorraquídeo permite detectar la presencia de bandas **oligoclonales** indicativas de una reacción inmunitaria anormal contra la mielina. La valoración más definitiva es la **imagen por resonancia magnética (MRI)**, donde se visualizan múltiples áreas cicatrizadas (escleróticas) en el cerebro. Las placas mencionadas suelen manifestarse en las regiones periventriculares de los hemisferios cerebrales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

No existe cura de la esclerosis múltiple, pero el tratamiento usado con más frecuencia para aplacar la inflamación que se intensifica durante una recidiva son los **corticoesteroides** (como la **prednisona**). Por ejemplo, las inyecciones diarias de **interferones β** suprimen la respuesta inmunitaria para aplacar su intensidad y lentifican su evolución. El **acetato de glatiramer** puede bloquear el ataque del sistema inmunitario, en la mielina. El **natalizumab** interfiere en la capacidad que tienen las células inmunitarias posiblemente lesivas para desplazarse de la corriente sanguínea y pasar al sistema nervioso central. Un estudio clínico con tratamiento de eliminación de células B mediante **rituximab**, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, mostró que la progresión de la enfermedad se hacía más lenta en pacientes menores de 51 años en los que se diagnosticaba la forma primaria progresiva de la MS. En otra investigación clínica reciente se advirtió que la administración oral de **fingolimod** lentificó la evolución de la forma recidivante-remitente de MS; dicho fármaco inmunodepresor actúa al secuestrar linfocitos en los ganglios linfáticos, con lo cual limita su acceso al SNC.

puede estar dentro del axón (p. ej., neuronas auditivas) o unido al lado del axón (p. ej., neuronas cutáneas). Su localización no implica diferencia en lo concerniente a la función receptora de la zona dendrítica y la función transmisora del axón.

Los axones de muchas neuronas están mielinizados, o sea que adquieren vainas de **mielina**, un complejo de proteínas y lípidos que envuelve al axón (fig. 4-1B). En el sistema nervioso periférico, la mielina se forma cuando una célula de Schwann envuelve su membrana hasta 100 veces. Luego la mielina se compacta cuando las porciones extracelulares de una proteína de membrana, la proteína cero (P_0), se fijan con las porciones extracelulares de P_0 en la membrana yuxtapuesta. Varias mutaciones del gen para P_0 causan neuropatías periféricas; se han descrito 29 mutaciones distintas que causan síntomas que varían desde leves hasta graves. La vaina de mielina envuelve al axón, excepto en su terminación y en los **nódulos de Ranvier**, constricciones periódicas de 1 μm situadas a intervalos aproximados de 1 mm (fig. 4-2). La función aislante de la mielina se describe más adelante en este capítulo. No todas las neuronas están mielinizadas; algunas son **amielínicas**, o sea que tan solo están rodeadas por células de Schwann sin la envoltura de la membrana de esta célula que produce mielina alrededor del axón.

En el SNC de los mamíferos, la mayor parte de las neuronas está mielinizada, pero las células que forman la mielina son oligodendrocitos y no células de Schwann (fig. 4-1). A diferencia de las células de Schwann, que forma la mielina entre dos nódulos de Ranvier sobre una sola neurona, los oligodendrocitos emiten múltiples prolongaciones que forman mielina sobre muchos axones vecinos. En la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmunitaria incapaci-

tante, hay destrucción en placas de la mielina en el SNC (recuadro clínico 4-1). La pérdida de la mielina produce retraso o bloqueo de la conducción en los axones desmielinizados.

TRANSPORTE AXÓNICO

Las neuronas son células secretoras, pero difieren de otras células de este tipo en que su zona secretora casi siempre está al final del axón, lejos del cuerpo celular. La mayor parte de este aparato de síntesis proteínica se localiza en el cuerpo celular y se transportan proteínas y polipéptidos a la terminación axónica mediante el **flujo axoplásmico**. Por tanto, el cuerpo celular mantiene la integridad funcional y anatómica del axón; si este se corta, el extremo distal al corte se degenera (**degeneración Walleriana**).

El **transporte ortógrado** se presenta en microtúbulos que corren a lo largo del axón y requiere dos motores moleculares, la dineína y la cinesina (fig. 4-4). El transporte anterógrado avanza desde el cuerpo celular hacia las terminaciones del axón. Tiene un componente rápido y uno lento; el **transporte axónico rápido** avanza a cerca de 400 mm/día, la velocidad del **transporte axónico lento** es 0.5 a 10 mm/día. El **transporte retrógrado**, que viaja en sentido contrario (de la terminación nerviosa al cuerpo celular), se produce a lo largo de microtúbulos a una velocidad cercana a 200 mm/día. Las vesículas sinápticas se reciclan en la membrana, pero algunas vesículas usadas se trasladan de regreso al cuerpo celular y se depositan en lisosomas. Algunos materiales captados por las terminaciones por endocitosis, como el **factor de crecimiento nervioso (NGF)** y varios virus, también se transportan hacia el cuerpo celular. Parece que existe una excepción potencialmente importante a estos principios en algunas dendritas. En ellas, las cadenas del mRNA monocatenario transportadas desde el cuerpo celular hacen contacto con los ribosomas apropiados y al parecer la síntesis de proteínas crea dominios proteínicos locales.

EXCITACIÓN Y CONDUCCIÓN

La característica principal de las células nerviosas es la excitabilidad de su membrana. Responden a estímulos eléctricos, químicos o mecánicos. Se producen dos tipos de alteraciones fisicoquímicas: potenciales locales no propagados, que según su localización se llaman **potenciales sinápticos**, **generadores** o **electrotónicos** y potenciales propagados, los **potenciales de acción** (o **impulsos nerviosos**). Estas son las principales respuestas eléctricas de las neuronas y otros tejidos excitables y son el lenguaje principal del sistema nervioso. Se producen por cambios en la permeabilidad iónica a través de la membrana celular. Los fenómenos eléctricos en las neuronas son rápidos, se miden en milisegundos (ms) y los cambios en el potencial son pequeños, se miden en milivoltios (mV).

En condiciones normales, el impulso se transmite (conduce) a lo largo del axón hacia su terminación. Los nervios no son "cables telefónicos" que transmiten impulsos en forma pasiva; aunque la conducción de los impulsos nerviosos es rápida, es mucho más lenta que la electricidad. De hecho, el tejido nervioso es un mal conductor pasivo y se necesitaría un potencial de muchos voltios para producir una señal de una fracción de voltio en el otro extremo de un axón de un metro de largo en ausencia de los procesos activos que ocurren

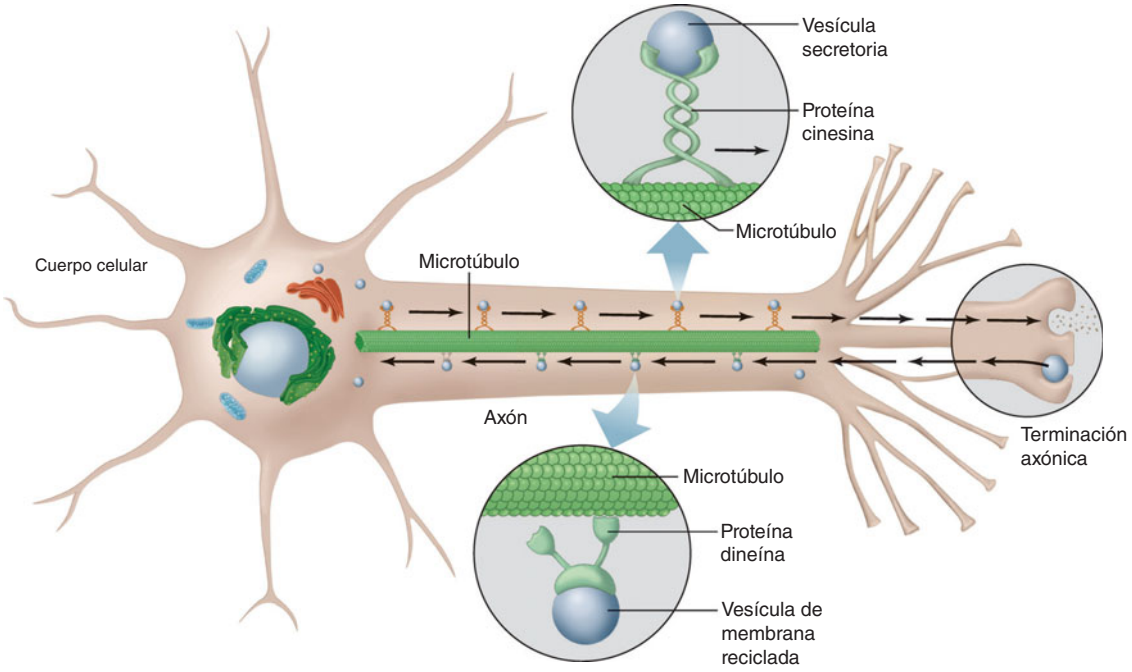


FIGURA 4-4 Transporte axónico mediante dineína y cinesina a lo largo de los microtúbulos. El transporte axónico anterógrado rápido (400 mm/día) y lento (0.5 a 10 mm/día) ocurre a lo largo de microtúbulos que corren por todo el axón, desde el cuerpo celular hasta la terminación. El transporte retrógrado (200 mm/día) ocurre desde la terminación al cuerpo celular. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

en el nervio. A su vez, la conducción es un proceso activo, que se autopropaga y el impulso se desplaza sobre el nervio con amplitud y velocidad constantes. A menudo el proceso se compara con lo que ocurre cuando se acerca un fósforo al extremo de un rastro de pólvora; al encender las partículas de pólvora justo frente a la flama, esta se desplaza en forma constante sobre el rastro hasta su final, al mismo tiempo que se va extinguiendo la estela (impulso).

POTENCIAL DE MEMBRANA EN REPOSO

Cuando dos electrodos se conectan a través de un amplificador adecuado y se colocan en la superficie de un solo axón, no se observa diferencia de potencial. Sin embargo, si un electrodo se inserta en el interior de la célula, se observa una **diferencia de potencial** constante, con el interior negativo con respecto al exterior de la célula en reposo. Un potencial de membrana se produce por la separación de las cargas positivas y negativas a través de la membrana celular (fig. 4-5).

Para que haya una diferencia de potencial a través de una membrana con doble capa de lípidos, deben cumplirse dos condiciones. Primera, debe haber una distribución desigual de iones de una o más especies a uno y otro lado de la membrana (o sea, un gradiente de concentración). Segunda, la membrana debe ser permeable a uno o más de los tipos de iones. La permeabilidad se produce por la existencia de conductos o poros en la doble capa; estos conductos casi siempre son permeables a una sola especie de iones. El potencial de membrana en reposo representa una situación de equilibrio en la cual la fuerza impulsora para el desplazamiento de los iones a los que la membrana es permeable en favor del gradiente de concentración es igual y opuesta a la fuerza impulsora para que estos iones se desplacen a favor de sus gradientes eléctricos.

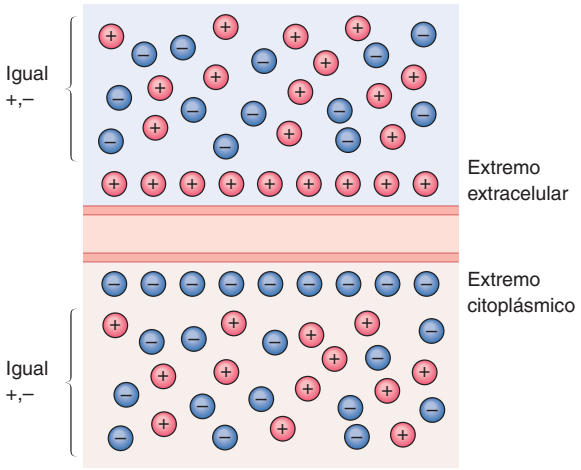


FIGURA 4-5 El potencial de membrana se debe a la separación de las cargas positiva y negativa a ambos lados de la membrana celular. El exceso de cargas positivas (círculos rojos) fuera de la célula y de las cargas negativas (círculos azules) dentro de la célula en reposo representa una pequeña fracción del número total de iones presentes. (Reproducida con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (editors): *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York, NY; McGraw-Hill, 2013.)

En las neuronas, la concentración de K^+ es mucho mayor en el interior que en el exterior de las células, ocurre lo contrario con el Na^+. Esta diferencia de concentración se establece por acción de la Na^+ K^+ ATPasa. El gradiente de concentración de K^+ hacia el exterior produce desplazamiento pasivo de este ion hacia fuera de la célula cuando se abren los conductos selectivos para K^+. De igual manera, el gradiente de concentración del Na^+ hacia el interior induce el desplazamiento pasivo de sodio hacia el interior de la célula cuando se abren los conductos selectivos para Na^+.

En las neuronas el **potencial de membrana en reposo** suele ser aproximadamente de –70 mV, cercano al potencial de equilibrio del potasio (fase 1 en la Fig. 4-6). Como en reposo hay más conductos de K^+ abiertos que conductos de Na^+, la permeabilidad de la membrana al K^+ es mayor. Por consiguiente, las concentraciones intracelular y extracelular de potasio son los principales determinantes del potencial de membrana en reposo, que se aproxima al potencial de equilibrio para el K^+. Las fugas constantes de iones no pueden continuar para siempre sin que al final desaparezcan los gradientes iónicos. Esto se previene con la actividad de la Na^+ K^+ ATPasa, que desplaza en forma activa al Na^+ y al K^+ en contra de su gradiente electroquímico.

FLUJOS IÓNICOS DURANTE EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Las membranas celulares de los nervios, como las de otras células, contienen muchos tipos distintos de conductos iónicos. Algunos de estos se activan con cambios en el voltaje de la membrana y otros con la unión de un ligando. Es el comportamiento de estos conductos y en especial los de Na^+ y K^+, lo que explica los fenómenos eléctricos en las neuronas.

Los pasos 1 a 7 de la figura 4-6 muestran los cambios en la conductancia de la membrana para Na^+ y K^+ que ocurren durante los potenciales de acción. La conductancia de un ion es el recíproco de su resistencia eléctrica en la membrana y es una medida de la permeabilidad de la membrana a ese ion. En respuesta a un estímulo despolarizante, parte de los conductos de Na^+ regulados por voltaje se abren y penetra el sodio en la célula, la membrana alcanza su **potencial umbral** (fase 2) y los conductos de Na^+ regulados por voltaje superan a los conductos de potasio y otros iones. La penetración del sodio hace que se abran más conductos del mismo tipo y persista la despolarización y así se integra un **asa de retroalimentación positiva**. El fenómeno que surge es el incremento rápido en el potencial de membrana (fase 3). El potencial de membrana se inclina hacia el potencial de equilibrio para Na^+ (+60 mV), pero no lo alcanza durante el potencial de acción (paso 4), sobre todo porque el aumento en la conductancia para Na^+ es de corta duración. Los conductos de Na^+ entran muy pronto a un estado cerrado llamado **estado inactivo** y permanecen así unos cuantos milisegundos antes de regresar al estado de reposo, cuando pueden activarse de nuevo. Además, se invierte la dirección del gradiente eléctrico correspondiente al sodio durante la fase de **inversión de la polaridad** porque acaece tal fenómeno y ello limita la penetración de sodio; asimismo, se abren los conductos de potasio regulados por voltaje; tales factores contribuyen a la **repolarización**. La abertura de los conductos de potasio regulados por voltaje es más lenta y más duradera que la abertura de los conductos de sodio y en consecuencia gran parte del incremento de la conductancia del

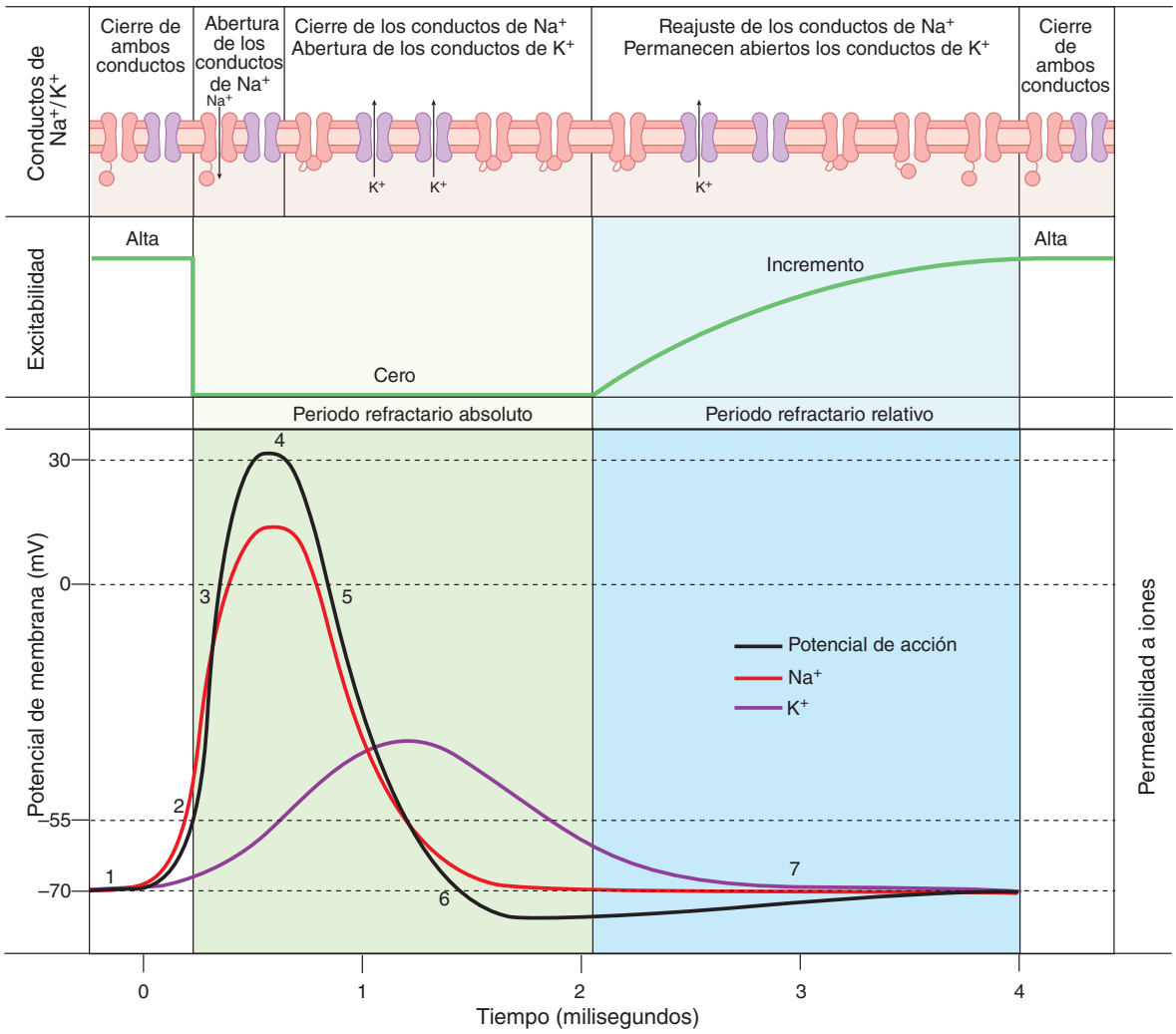


FIGURA 4-6 **Cambios en el potencial de membrana y la permeabilidad relativa de la membrana al sodio y al potasio durante un potencial de acción.** En el texto se señalan las fases 1 a 7. Los cambios mencionados en el umbral de activación (excitabilidad) guardan relación con las fases del potencial de acción. (Modificada con autorización de Silverthorn DU: *Human Physiology: An Integrated Approach*, 5tn ed. Pearson, 2010.)

K^+ se produce después del incremento de la conductancia de N^+ (fase 5). El desplazamiento neto de la carga positiva hacia el exterior de la célula debido a la salida de K^+ en este momento ayuda a completar la repolarización. El regreso lento de los conductos de K^+ al estado cerrado también explica la **hiperpolarización ulterior** (paso 6), seguida por el regreso al potencial de membrana en reposo (paso 7). Por tanto, los conductos de K^+ activados por voltaje terminan el potencial de acción y producen el cierre de sus compuertas mediante **un proceso de retroalimentación negativa**. La figura 4-7 muestra el control por retroalimentación secuencial en los conductos de K^+ y Na^+ activados por voltaje durante el potencial de acción.

El descenso en la concentración externa de Na^+ disminuye el potencial de acción, pero tiene poco efecto en el potencial de membrana en reposo. Es predecible la falta de un efecto importante en el potencial de membrana en reposo, ya que la permeabilidad de la membrana en reposo al Na^+ es relativamente baja. A diferencia de ello, dado que el potencial de membrana en reposo se acerca al potencial de equilibrio de K^+, las modificaciones de los cambios de la concentración externa de ion ejercerán notables efectos en el potencial de membrana en reposo. Si aumenta el nivel extracelular de K^+ (**hiperpotasemia**), el potencial de reposo se acercará más al umbral para desencadenar un potencial de acción y de este modo, la neurona se torna más excitable. Si disminuye el nivel extracelular del ion mencionado (**hipopotasemia**) disminuye el potencial de membrana y la neurona se despolariza.

A pesar que penetra sodio en la neurona y sale potasio durante el potencial de acción, en realidad son muy pocos los iones que se desplazan a través de la membrana. Se ha calculado que solo uno de cada 100 000 iones de potasio cruzan la membrana para cambiar el potencial de membrana de +30 mV (punto máximo del potencial de acción), a –70 mV (potencial en reposo). Es posible medir diferencias significativas en las concentraciones de iones solo después de estimulación duradera y repetida.

Otros iones, en especial Ca^{2+}, pueden afectar el potencial de membrana a través del movimiento por conductos y por interaccio-

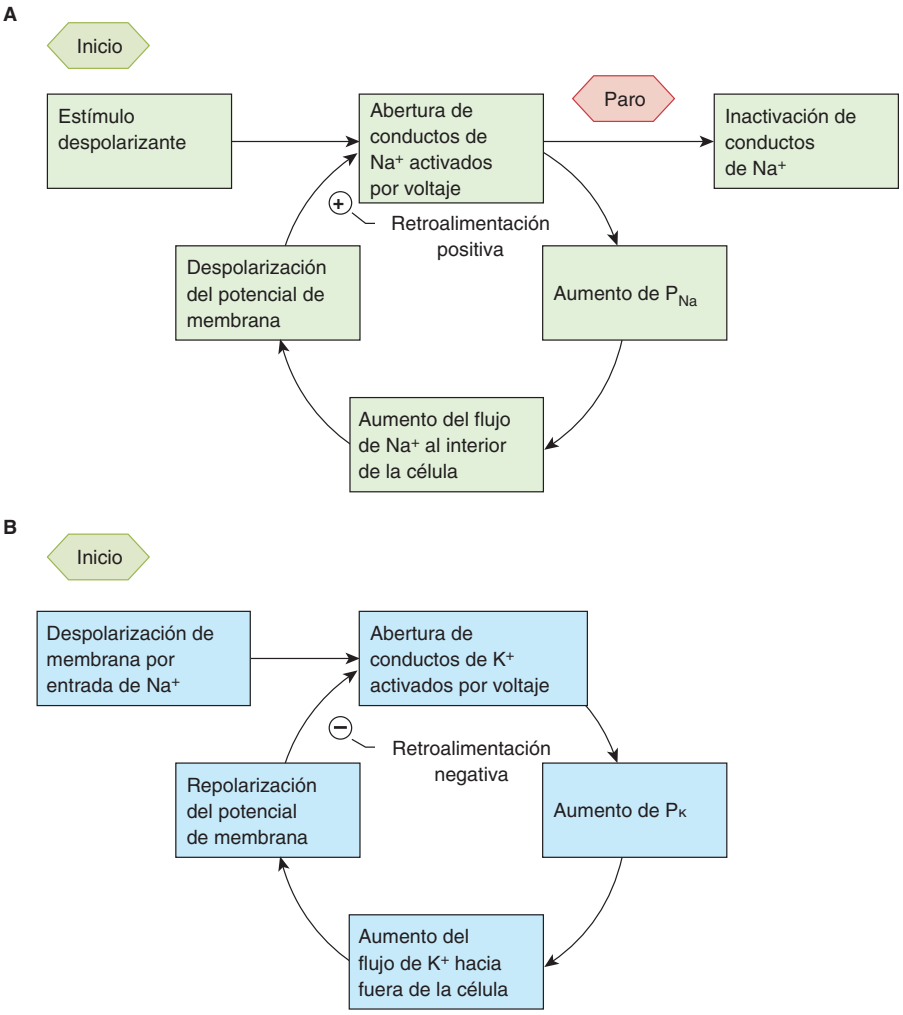


FIGURA 4-7 Control por retroalimentación en los conductos iónicos activados por voltaje en la membrana. A) Los conductos de Na^+ ejercen retroalimentación positiva. **B)** Los conductos de K^+ ejercen retroalimentación negativa. P_{Na}, P_K es la permeabilidad a los iones de sodio y potasio, respectivamente. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

nes con la membrana. El descenso en la concentración extracelular de Ca^{2+} aumenta la excitabilidad de las células nerviosas y musculares porque disminuye el grado de despolarización necesario para iniciar los cambios en la conductancia de Na^+ y K^+ que producen el potencial de acción. Por el contrario, un aumento en la concentración extracelular de Ca^{2+} puede estabilizar la membrana porque disminuye la excitabilidad.

POTENCIALES DE ACCIÓN DE "TODO O NADA"

Es posible determinar la intensidad mínima de la corriente estimulante (**umbral de intensidad**) que al actuar durante un tiempo determinado, apenas produce un potencial de acción. El umbral de intensidad varía según la duración; con estímulos débiles la duración se prolonga, con estímulos fuertes se acorta. La relación entre la fuerza y la duración de un umbral de estímulo se conoce como **curva de fuerza-duración**. Las corrientes que se incrementan con lentitud no activan al nervio porque este se adapta al estímulo aplicado, un proceso llamado **adaptación**.

Una vez que se alcanza el umbral de intensidad, se produce un potencial de acción completo. Los incrementos adicionales en la intensidad de un estímulo no producen aumento ni otro cambio en el potencial de acción, siempre que las demás condiciones experimentales permanezcan constantes. El potencial de acción no se produce si la magnitud del estímulo es menor al umbral y ocurre con amplitud y forma constantes sin importar la fuerza del estímulo si este alcanza la intensidad del umbral o más. Por tanto, el potencial de acción tiene un carácter de "**todo o nada**".

POTENCIALES ELECTROTÓNICOS, RESPUESTA LOCAL Y NIVEL DE ACTIVACIÓN

Aunque los estímulos que son menores del umbral no producen un potencial de acción, sí tienen un efecto en el potencial de membrana.

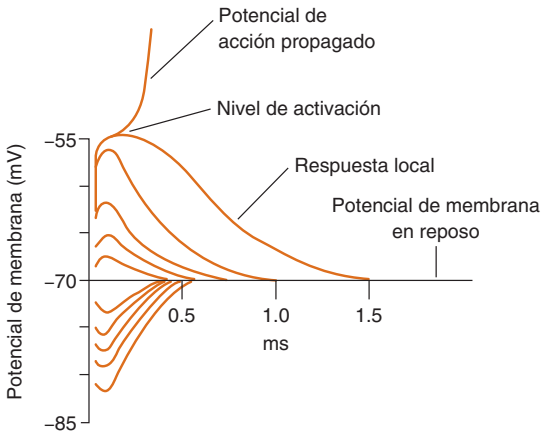


FIGURA 4-8 Potenciales electrotónicos y respuesta local. Se muestran los cambios en el potencial de membrana de una neurona después de la aplicación de estímulos de 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1.0 veces el umbral de intensidad superpuestos en la misma escala de tiempo. Las respuestas debajo de la línea horizontal son las registradas cerca del ánodo y las que están sobre la línea son las registradas cerca del cátodo. El estímulo de umbral de intensidad se repitió dos veces. Una vez produjo un potencial de acción propagado (línea superior) y otra no.

Esto puede demostrarse si se colocan electrodos de registro a unos cuantos milímetros de un electrodo estimulante y se aplican estímulos inferiores al umbral con duración fija. La aplicación de estas corrientes produce un cambio localizado en el potencial despolarizante que se eleva en forma aguda y declina en forma exponencial con el tiempo. La magnitud de esta respuesta disminuye rápidamente conforme aumenta la distancia entre el electrodo estimulante y el de registro. Por el contrario, una corriente anódica produce un cambio de potencial hiperpolarizante de duración similar. Estos cambios en el potencial se llaman **potenciales electrotónicos**. Conforme aumenta la fuerza de la corriente, la respuesta es mayor a causa de la adición creciente de una **respuesta local** de la membrana (fig. 4-8). Por último, a 7 a 15 mV de despolarización (potencial de –55 mV), se alcanza **el nivel de activación** y se produce el potencial de acción.

CAMBIOS EN LA EXCITABILIDAD DURANTE LOS POTENCIALES ELECTROTÓNICOS Y EL POTENCIAL DE ACCIÓN

Durante el potencial de acción, así como durante los potenciales electrotónicos y la respuesta local, cambia el umbral de la neurona ante la estimulación (fig. 4-6). Las respuestas hiperpolarizantes elevan el umbral y los potenciales despolarizantes lo disminuyen conforme aproximan el potencial de membrana al nivel de activación. Durante la respuesta local, el umbral disminuye, pero durante la fase de incremento y gran parte de la fase de descenso del potencial en punta, la neurona es refractaria a la estimulación. Este **periodo refractario** se divide en **periodo refractario absoluto**, que corresponde al intervalo desde el momento que se alcanza el nivel de activación hasta que se alcanza un tercio de la repolarización completa y un **periodo refractario relativo**, que dura desde este momento hasta el inicio de la posdespolarización. Durante el periodo refractario absoluto, ningún estímulo, sin importar su fuerza, excita al nervio, pero durante el periodo refractario relativo los estímulos más fuertes de lo normal pueden inducir la excitación. Estos cambios en el umbral se relacionan con las fases del potencial de acción en la figura 4-6.

CONDUCCIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN

La membrana celular nerviosa está polarizada en reposo, con cargas positivas alineadas a lo largo del exterior de la membrana y cargas negativas sobre el lado interno. Durante el potencial de acción, esta polaridad se elimina y durante un breve periodo incluso se invierte (fig. 4-9). Las cargas positivas de la membrana delante y detrás del potencial de acción fluyen hacia el área de negatividad representada por el potencial de acción ("sumidero de corriente"). Al extraer las cargas positivas, este flujo disminuye la polaridad de la membrana delante del potencial de acción. Esa despolarización electrotónica inicia una respuesta local y cuando se alcanza el nivel de activación se produce una respuesta propagada que a su vez produce despolarización electrotónica de la membrana frente a ella.

La distribución espacial de los conductos iónicos a lo largo del axón tiene un papel clave en el inicio y regulación del potencial de acción. Los conductos de Na^+ activados por voltaje están muy concentrados en los nódulos de Ranvier y el segmento inicial de las neuronas mielinizadas. El número de conductos de Na+ por micrómetro cuadrado (μm^2) de membrana en las neuronas mielinizadas

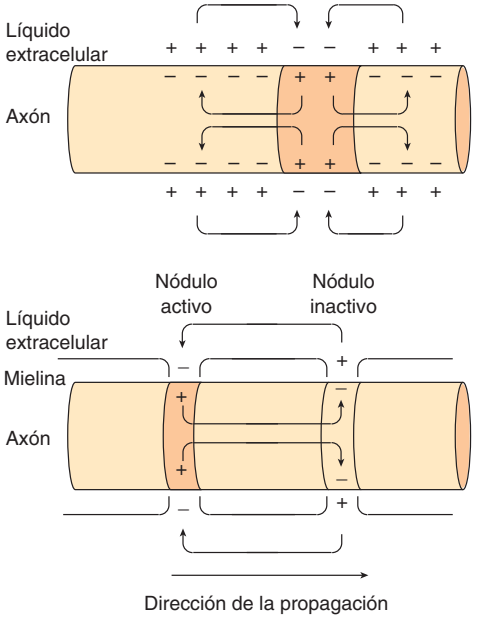


FIGURA 4-9 Flujo de corriente local (movimiento de cargas positivas) alrededor de un impulso en un axón. Arriba: axón amielínico. **Abajo:** axón mielinizado. Las cargas positivas de la membrana antes y después del potencial de acción fluyen hacia el área de negatividad representada por el potencial de acción ("sumidero de corriente"). En los axones mielinizados, la despolarización "salta" de un nódulo de Ranvier al siguiente (conducción saltatoria).

de los mamíferos se calcula en 50 a 75 en el cuerpo celular, 350 a 500 en el segmento inicial, menos de 25 en la superficie de la mielina, 2 000 a 12 000 en los nódulos de Ranvier y 20 a 75 en las terminaciones del axón. A lo largo de los axones de las neuronas no mielinizadas, el número es cercano a 110. En muchas neuronas mielinizadas, los conductos de Na^+ están flanqueados por conductos de K^+ que participan en la repolarización.

La conducción en los axones mielinizados depende de un patrón similar de flujo de corriente circular como se describen antes. Sin embargo, la mielina es un aislante efectivo y el flujo de corriente a través de esta es insignificante. En cambio, la despolarización en los axones mielinizados salta de un nódulo de Ranvier al siguiente, el sumidero de corriente en el nódulo activo sirve para despolarizar electrotónicamente el nódulo que sigue en el trayecto del potencial de acción hasta llegar al nivel de activación (fig. 4-9). Este salto de la despolarización de un nódulo al otro se llama **conducción saltatoria**. Es un proceso rápido que permite a los axones mielinizados conducir a una velocidad hasta 50 veces mayor que las fibras amielínicas más rápidas.

CONDUCCIÓN ORTODRÓMICA Y ANTIDRÓMICA

Un axón puede conducir en cualquier sentido. Cuando se inicia un potencial de acción en la parte intermedia del axón, la despolarización electrotónica inicia dos impulsos que viajan en sentidos opuestos, a ambos lados del sumidero de corriente inicial. En la situación natural, los impulsos viajan solo en un sentido, de las uniones sinápticas o receptores por los axones hasta su terminación. Esta conducción se llama **ortodrómica**. La conducción en sentido contrario se denomina **antidrómica**. Como las sinapsis (a diferencia de los axones) permiten la conducción solo en un sentido, un impulso antidrómico no traspasa la primera sinapsis que encuentra y desaparece en ese punto.

PROPIEDADES DE LOS NERVIOS MIXTOS

Los nervios periféricos en los mamíferos están formados por muchos axones unidos en una envoltura fibrosa llamada **epineuro**. Por tanto, los cambios de potencial registrados fuera de las células en tales nervios representan una suma algebraica de los potenciales de acción "todo o nada" de muchos axones. Los umbrales de los axones individuales en el nervio y su distancia desde los electrodos estimulantes varían. Con los estímulos inferiores al umbral, ninguno de los axones se estimula y no se obtiene una respuesta. Cuando los estímulos alcanzan el umbral de intensidad, los axones con umbrales bajos se activan y se observa un pequeño cambio de potencial. Conforme aumenta la intensidad de la corriente estimulante, también se accionan los axones con umbrales más altos. La respuesta eléctrica aumenta en forma proporcional hasta que el estímulo es lo bastante fuerte para excitar a todos los axones del nervio. El estímulo que produce excitación de todos los axones es el **estímulo máximo** y la aplicación de un estímulo mayor al máximo no produce un aumento adicional en el grado del potencial observado.

Después de aplicar un estímulo a un nervio, existe un **periodo de latencia** antes del inicio del potencial de acción. Este intervalo corresponde al tiempo que tarda el impulso en viajar a lo largo del axón desde el sitio de estimulación hasta los electrodos de registro. Su duración es proporcional a la distancia entre el electrodo estimulante y el de registro, e inversamente proporcional a la velocidad de conducción. Si se conocen la duración del periodo de latencia y la distancia entre los electrodos de estimulación y de registro, puede calcularse la **velocidad de conducción axónica**.

TIPOS Y FUNCIÓN DE LAS FIBRAS NERVIOSAS

Las fibras nerviosas de los mamíferos se dividen en grupos A, B y C, y el grupo A se subdivide en fibras α, β, γ y δ. En el cuadro 4-1 se presentan los diversos tipos de fibras con sus diámetros, características eléctricas y funciones. La comparación de los déficits neurológicos producidos por el corte cuidadoso de la raíz dorsal y otros experimentos de corte neuronal con los cambios histológicos en los nervios permitió establecer las funciones y características histológicas de cada una de las familias de axones generadoras de los diversos picos del potencial de acción compuesto. En general, mientras mayor sea el diámetro de una fibra nerviosa, mayor es su velocidad de conducción. Los axones grandes participan sobre todo en la sensibilidad propioceptiva, en la función motora somática, en el tacto consciente y la presión, mientras que los axones más pequeños

CUADRO 4-1 Tipos de fibras nerviosas de los mamíferos

Tipo de fibra	Función	Diámetro de fibra (μm)	Velocidad de conducción (m/s)	Duración de espiga (ms)	Periodo refractario absoluto (ms)
Aα	Propiocepción; motora somática	12-20	70-120		
Aβ	Tacto, presión	5-12	30-70	0.4-0.5	0.4-1
Aγ	Motora para husos musculares	3-6	15-30		
Aδ	Dolor, temperatura	2-5	12-30		
B	Autonómica preganglionar	< 3	3-15	1.2	1.2
C, Raíz dorsal	Dolor, temperatura	0.4-1.2	0.5-2	2	2
C, Simpática	Simpático posganglionar	0.3-1.3	0.7-2.3	2	2

CUADRO 4-2 Clasificación numérica de las fibras nerviosas sensitivas

Número	Origen	Tipo de fibra
Ia	Huso muscular, terminación anular-espiral	Aα
Ib	Órgano tendinoso de Golgi	Aα
II	Huso muscular, terminación en ramo de flores; tacto, presión	Aβ
III	Receptores para dolor y frío; algunos receptores para contacto	Aδ
IV	Receptores para dolor, temperatura y otros	C

transmiten sensaciones de dolor y temperatura, además de la función autónoma.

La investigación adicional mostró que no todos los componentes de la descripción clásica con letras son homogéneos y algunos fisiólogos usan un sistema numérico (Ia, Ib, II, III, IV) para clasificar las fibras sensitivas. Por desgracia, esto causó confusión. El cuadro 4-2 presenta la comparación del sistema numérico y el sistema de letras.

Además de las variaciones en la velocidad de conducción y el diámetro de fibras, las diversas clases de fibras en los nervios periféricos difieren en su sensibilidad a la hipoxia y a los anestésicos (cuadro 4-3). Este hecho tiene importancia clínica y fisiológica. Los anestésicos locales deprimen la transmisión en las fibras del grupo C antes de que afecten a las del grupo A del tacto (recuadro clínico 4-2). Por el contrario, la presión sobre un nervio puede causar pérdida de la conducción en las fibras de diámetro grande motoras, para tacto y presión, pero la sensibilidad al dolor permanece casi intacta. A veces se ven patrones de este tipo en personas que duermen con los brazos bajo la cabeza por periodos prolongados, lo que comprime los nervios de los brazos. Por la relación del sueño profundo con la intoxicación alcohólica, el síndrome es más frecuente en los fines de semana y se le da el interesante nombre de parálisis de sábado por la noche o de domingo por la mañana.

NEUROTROFINAS: SUS FUNCIONES Y RECEPTORES

Se han aislado y estudiado varias proteínas necesarias para la supervivencia y crecimiento de las neuronas. Algunas de estas **neurotrofinas** son producto de los músculos u otras estructuras que las neuronas inervan, pero muchas en el SNC son producidas por los astrocitos. Estas proteínas se unen con receptores en las terminaciones de una neurona. Se interiorizan y luego se trasladan por transporte retrógrado hasta el cuerpo celular neuronal, donde fomenta la producción de proteínas relacionadas con el desarrollo, crecimiento y supervivencia de las neuronas. Otras neurotrofinas se producen en las neuronas y se transportan en forma anterógrada hasta la terminación nerviosa, donde mantienen la integridad de la neurona postsináptica.

La primera neurotrofina que se caracterizó fue NGF, un factor de crecimiento proteínico que es necesario para el crecimiento y mantenimiento de las neuronas simpáticas y algunas neuronas sensitivas. Se encuentra en una amplia variedad de especies ani-

CUADRO 4-3 Susceptibilidad relativa de las fibras nerviosas A, B y C de los mamíferos al bloqueo de la conducción producido por varios agentes

Susceptibilidad a:	La más susceptible	Intermedia	La menos susceptible
Hipoxia	B	A	C
Presión	A	B	C
Anestésicos locales	C	B	A

RECUADRO CLÍNICO 4-2

Anestesia local

La anestesia local o regional se utiliza para bloquear la conducción de los potenciales de acción en fibras de nervios sensitivos y motores; suele ser consecuencia del bloqueo de los conductos de Na^+ regulados por voltaje en la membrana neuronal; lo anterior hace que aumente poco a poco el umbral de excitabilidad eléctrica del nervio, disminuya la rapidez de incremento del potencial de acción y se lentifique la velocidad de conducción axónica. Se conocen dos grandes categorías de anestésicos locales: con **enlaces éster** (como **cocaína**, **procaína** o **tetracaína**) o con **enlaces amídicos** (como la **lidocaína** y la **bupivacaína**). Además del grupo éster o amida, todos los anestésicos locales contienen un grupo aromático y un grupo amino. La estructura del grupo aromático es el que rige las características hidrófobas del fármaco y el grupo amino es el que gobierna el periodo de latencia hasta que comienza la acción y la potencia del fármaco. La aplicación de los medicamentos anteriores en sitios muy cercanos al neuroeje (como la anestesia **epidural** o la **raquídea**) o un nervio periférico, puede ocasionar interrupción rápida, temporal y casi completa de los estímulos nerviosos, al grado de que se pueden realizar métodos quirúrgicos u otros potencialmente lesivos sin desencadenar dolor. La cocaína (del árbol de la coca *Erythroxylon coca*) fue la primera sustancia en la que se identificaron propiedades anestésicas locales y sigue siendo el único anestésico local natural. En 1860, Albert Niemann aisló la sustancia, probó su sabor y señaló que se le "adormecía" la lengua. El primer empleo de la cocaína en seres humanos como anestésico local se produjo en 1886 cuando Carl Koller la usó en los ojos como anestésico tópico. Sus propiedades adictivas y tóxicas hicieron que se buscara la síntesis de otros anestésicos locales. En 1905 se sintetizó la procaína como el primer sustitutivo útil de la cocaína. Las fibras nociceptivas (fibras C no mielínicas) son las más sensibles a los efectos de bloqueo de los anestésicos locales; después de ello surge la desaparición seriada de la sensibilidad a la temperatura, el tacto y la presión profunda. Las fibras de nervios motores son las más resistentes de las acciones de los anestésicos locales.

males, incluidos humanos, y existe en muchos tejidos diferentes. En comparación con los ratones hembra, los machos tienen una concentración muy alta de NGF en las glándulas salivales submandibulares. La castración reduce la cantidad de NGF a un valor similar al de las mujeres. El factor se compone de dos subunidades α, dos β y dos subunidades γ. Las subunidades β, cada una con masa molecular de 13 200 Da, tienen actividad promotora del crecimiento nervioso; las subunidades α tienen actividad similar a la tripsina y las subunidades γ son proteasas de serina. Se desconoce la función de las proteasas. La estructura de la subunidad β de NGF se parece a la de la insulina.

Las neuronas captan el NGF y lo transportan en forma retrógrada desde las terminaciones de las neuronas a los cuerpos celulares. También está presente en el cerebro y al parecer está encargado del crecimiento y mantenimiento de las neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal y el cuerpo estriado. La inyección de antisuero contra NGF en animales recién nacidos causa la destrucción casi total de los ganglios simpáticos; por tanto, produce una **inmunosimpatectomía**. Hay evidencia de que la supervivencia de las neuronas mediada por NGF en realidad se debe a la supresión de la apoptosis, no al fomento del metabolismo celular.

Además del NGF, existen varias neurotrofinas más, como el **factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), neurotrofina 3 (NT-3) y NT-4/5**. Todos mantienen un patrón de neuronas distinto, aunque existe cierta superposición. NT-3 es importante para las neuronas propioceptivas que inervan el huso muscular y los mecanorreceptores de la piel; NT-4/5 es importante para las neuronas que inervan el folículo piloso; NGF es importante para las neuronas nociceptivas cutáneas. Las neuronas simpáticas dependen de NGF y NT-3. El BDNF actúa con rapidez y en realidad puede despolarizar las neuronas. Los ratones con deficiencia de BDNF pierden las neuronas sensitivas periféricas y tienen cambios degenerativos graves en los ganglios vestibulares, con potenciación de largo plazo amortiguada.

Estas cuatro neurotrofinas establecidas y sus tres **receptores relacionados con tirosina cinasa (Trk)** de alta afinidad se listan en el cuadro 4-4. Cada uno de estos receptores Trk se dimeriza y esto inicia la fosforilación en los dominios citoplásmicos de tirosina cinasa de los receptores. Un receptor NGF más de baja afinidad, una proteína de 75 kDa, se conoce como **receptor p75**. Este receptor se une con las cuatro neurotrofinas listadas con la misma afinidad. Resulta interesante que si el receptor p75 se activa en ausencia de exposición a una neurotrofina, produce apoptosis o muerte celular, un efecto opuesto a la promoción usual del crecimiento y los efectos nutricios de las neurotrofinas. La investigación está en curso para caracterizar las distintas funciones de los receptores p75 y Trk, y los factores que influyen en su expresión en las neuronas.

CUADRO 4-4 Neurotrofinas

Neurotrofina	Receptor
Factor de crecimiento nervioso (NGF)	Trk A
Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)	Trk B
Neurotrofina 3 (NT-3)	Trk C, Trk B
Neurotrofina 4/5 (NT-4/5)	Trk B

OTROS FACTORES QUE AFECTAN EL CRECIMIENTO NEURONAL

La regulación del crecimiento neuronal es un proceso complejo. Las células de Schwann y los astrocitos producen **factor neurotrófico ciliar (CNTF)**. Este factor promueve la supervivencia de las neuronas espinales dañadas y embrionarias y es posible que sea útil como tratamiento de enfermedades de seres humanos que presentan degeneración de las neuronas motoras. El **factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF, *glial cell line-derived neurotrophic factor*)** mantiene la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas y previene la apoptosis de las neuronas motoras espinales. Otro factor que intensifica el crecimiento de las neuronas es el **factor inhibidor de leucemia (LIF)**. Además, las neuronas y otras células responden al **factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I)** y las diversas formas del **factor transformador de crecimiento (TGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)**.

El recuadro clínico 4-3 compara la capacidad de regeneración de las neuronas después de una lesión nerviosa central y periférica.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Hay dos tipos principales de neuroglia: microglia y macroglia. Las microgliales son células limpiadoras. La macroglia incluye oligodendrocitos, células de Schwann y astrocitos; los primeros dos participan en la formación de mielina; los astrocitos producen sustancias que tienen tropismo para las neuronas y ayudan a mantener la concentración adecuada de iones y neurotransmisores.
- Las neuronas están formadas por un cuerpo celular (soma), que es el centro metabólico de la neurona; dendritas que se extienden fuera del cuerpo celular y tienen abundantes ramificaciones y un axón fibroso largo que se origina de una zona engrosada del cuerpo celular, el cono axónico.
- Los axones de muchas neuronas adquieren una vaina de mielina, un complejo de proteínas y lípidos que envuelve al axón. La mielina es un aislante eficaz y la despolarización de los axones mielinizados salta de un nódulo de Ranvier al siguiente; el sumidero de corriente en el nódulo activo induce la despolarización electrotónica hasta el nivel de activación en el nódulo siguiente al potencial de acción.
- El transporte anterógrado ocurre a lo largo de microtúbulos que corren por el axón y requiere motores moleculares, dineína y cinesina. Se desplaza desde el pericarion (cuerpo de la neurona) hacia las terminaciones axónicas y posee componentes rápido (400 mm/día) y lento (0.5-10 mm/día). El transporte retrógrado que se produce en dirección opuesta (de las terminaciones nerviosas al pericarion) usa microtúbulos con una velocidad aproximada de 200 mm/día.
- Como respuesta a un estímulo de propagación, los conductos de Na^+ activados por voltaje se activan y cuando se alcanza el umbral del potencial, se produce un potencial de acción. El potencial de membrana se desplaza hacia el potencial de equilibrio para el Na^+. Los conductos de Na^+ cambian rápidamente a un estado cerrado (inactivo) antes de regresar al estado de reposo. La dirección del gradiente eléctrico para Na^+ se invierte durante la respuesta excesiva porque el potencial de membrana se invierte, lo cual limita la entrada de Na^+. Los conductos de K^+ activados por voltaje se abren y el movimiento neto de la carga positiva

RECUADRO CLÍNICO 4-3

Regeneración axónica

El daño a los nervios periféricos a menudo es reversible. Aunque el axón degenera en la porción distal al daño, muchas veces sobreviven los elementos conjuntivos del llamado **muñón distal**. La **germinación axónica** se produce en el muñón proximal y crece hacia la terminación nerviosa. Esto se debe a **factores promotores del crecimiento** secretados por las **células de Schwann** que atraen a los axones hacia el muñón distal. Las moléculas de adhesión de la superfamilia de inmunoglobulina (p. ej., la molécula de adhesión celular neurona-glia o NgCAM/L1) promueven el crecimiento axónico en las membranas celulares y matrices extracelulares. Las moléculas inhibidoras en el perineuro aseguran que los axones en regeneración crezcan en la trayectoria correcta. Los muñones distales desnervados son capaces de estimular la producción de **neurotrofinas** que fomentan el crecimiento. Una vez que el axón regenerado llega a su objetivo, se forma una nueva conexión funcional (p. ej., una unión neuromuscular), lo que permite una recuperación considerable, aunque no completa). Por ejemplo, es posible que haya daño permanente del control motor fino porque algunas neuronas motoras se guían a una fibra motora inapropiada. Sin embargo, la recuperación de los nervios periféricos luego del daño rebasa por mucho la de las vías nerviosas centrales. El muñón proximal de un axón dañado en el SNC formará gemaciones cortas, pero es rara la recuperación del muñón distal y es improbable que los axones dañados formen nuevas sinapsis. Esto se debe a que las neuronas del SNC no tienen las sustancias químicas promotoras del crecimiento necesarias para la regeneración. De hecho, la mielina del SNC es un inhibidor potente del crecimiento axónico. Además, después de una lesión en el SNC: **proliferación de astrocitos**, **activación de microglia**, **formación de cicatriz**, **inflamación** e **invasión de células inmunitarias**. Por tanto, el tratamiento de las lesiones cerebrales y espinales a menudo se enfoca en la rehabilitación y no en la reversión del daño nervioso. La investigación nueva se enfoca en identificar maneras para iniciar y mantener el crecimiento axónico, dirigir los axones en regeneración para conectarse de nuevo con sus neuronas blanco y reconstituir los circuitos neuronales originales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Se han acumulado datos que señalan que el empleo de **fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID; *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)**, como el ibuprofeno, puede superar los factores que inhiben el crecimiento axónico después de lesiones; según expertos, dicho efecto es mediado por la capacidad de tales fármacos para inhibir RhoA, una pequeña proteína GTPasa que normalmente impide la reparación de las vías nerviosas y los axones. Productos biológicos como la **toxina de la tos ferina** evita el colapso del cono de crecimiento en reacción a inhibidores de la mielina después de daño nervioso y dicha toxina interfiere en la transducción de señales a través de la proteína G trimérica. Se ha demostrado que algunos fármacos de experimentación que inhiben la vía de la **fosfoinositida 3-cinasa (PI3)** o el receptor de la **trifosfato de inositol (IP3)** inducen la regeneración después de daño de los nervios.

hacia el exterior de la célula ayuda a completar el proceso de repolarización. El retorno lento de los conductos de K^+ al estado cerrado explica la poshiperpolarización, seguida de un regreso al potencial de membrana en reposo.

- Las fibras nerviosas se dividen en distintas categorías según el diámetro del axón, velocidad de conducción y función. También se usa una clasificación numérica (Ia, Ib, II, III y IV) para designar a las fibras aferentes sensitivas.
- Las neurotrofinas como la NGF son portadas de manera retrógrada al cuerpo de la célula neuronal, donde fomentan la producción de proteínas relacionadas con el desarrollo, crecimiento y supervivencia de las neuronas y suprime la apoptosis neuronal.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. ¿Cuál de los señalamientos siguientes respecto a la glía es verdadero?
   A. La microglia proviene de macrófagos fuera del sistema nervioso y guarda semejanza fisiológica y embriológica con otros tipos de neuronas
   B. La glía no muestra proliferación
   C. Los astrocitos protoplásmicos generan sustancias de acción trófica para las neuronas, que permiten conservar la concentración apropiada de iones y neurotransmisores al captar potasio y los neurotransmisores ácido glutámico y GABA
   D. Los oligodendrocitos y las células de Schwann participan en la formación de mielina que cubre los axones de nervios del sistema periférico y central, respectivamente
   E. La macroglia tiene como función "fagocitar" restos celulares que surgen después de lesiones, infecciones y enfermedades y en ese sentido se asemeja a los macrófagos hísticos.
2. Se diagnosticó eritromelalgia primaria, que puede deberse a una conductopatía de sodio en el nervio periférico, en una niña de 13 años de edad que experimentaba episodios frecuentes de enrojecimiento, dolor y calor en las extremidades. ¿Qué parte de la neurona muestra la máxima concentración de conductos de sodio por micra cuadrada, de la membrana neuronal?

A Dendritas
B. Dendritas cerca del pericarion
C. Segmento inicial
D. Membrana axónica cubierta de mielina
E. Nódulo de Ranvier.

3. Una oficinista de 45 años comenzó a sentir hormigueo en sus dedos índice, medio y pulgar de la mano derecha. En fecha reciente sintió debilidad de la muñeca y mano. El médico que la atendió ordenó la práctica de una prueba de conducción nerviosa para confirmar un probable síndrome del túnel carpiano. ¿Cuál de los nervios siguientes tiene la velocidad de conducción más lenta?
   A. Las fibras Aα
   B. Las fibras Aβ
   C. Las fibras Aγ
   D. Las fibras B
   E. Las fibras C.
4. Las aseveraciones siguientes están dispuestas en pares: ¿cuál elemento del par no es correcto?
   A. Transmisión sináptica: Conducción antidrómica
   B. Motores moleculares: dineína y cinesina
   C. Transporte axónico rápido: de casi 400 mm/día
   D. Transporte axónico lento: 0.5-10 mm/día
   E. Factor de crecimiento nervioso: Transporte retrógrado.
5. ¿Cuál corresponde en forma precisa con un componente del potencial de acción?
   A. Abertura de los conductos de K^+ regulados por voltaje: Estado ulterior a la hiperpolarización
   B. Disminución en el nivel extracelular de Ca^{2+}: Repolarización
   C. Abertura de los conductos de Na^+ regulados por voltaje: Despolarización
   D. Cierre rápido de los conductos de Na^+ regulados por voltaje: Potencial de membrana en reposo
   E. Cierre rápido de los conductos de K^+ regulados por voltaje: Periodo refractario relativo.
6. Un varón cae en un sueño profundo con un brazo bajo la cabeza. Cuando despierta, su brazo está paralizado, pero siente hormigueo y la sensibilidad al dolor está intacta. La razón de la pérdida de función motora sin pérdida de la sensibilidad al dolor es que en los nervios de su brazo:
   A. las fibras A son más susceptibles a la hipoxia que las fibras B
   B. las fibras A son más sensibles a la presión que las fibras C
   C. las fibras C son más sensibles a la presión que las fibras A
   D. los nervios motores se afectan más por el sueño que los nervios sensitivos
   E. los nervios sensitivos están más cercanos al hueso que los nervios motores y por tanto, se afectan menos con la presión.
7. De las afirmaciones siguientes respecto al factor de crecimiento nervioso: ¿cuál es falsa?
   A. Está compuesto de tres subunidades polipéptidas
   B. Se encarga del crecimiento y conservación de neuronas adrenérgicas en la zona basal del prosencéfalo y el núcleo estriado
   C. Es necesario para el crecimiento y el desarrollo del sistema nervioso simpático
   D. Es captado por nervios de los órganos en que se distribuyen
   E. Expresa los receptores $p75^{NTR}$ y Trk A.
8. Una estudiante de 20 años despertó una mañana con dolor intenso y visión borrosa del ojo izquierdo, pero los síntomas cedieron en el curso de varios días. Unos seis meses después, en una mañana después de jugar voleibol con amigos percibió debilidad pero no dolor cuando se bañaba con agua caliente en la regadera. ¿Cuál de los planteamientos siguientes sería el más correcto?
   A. Los dos episodios descritos posiblemente no estén relacionados
   B. Puede tener esclerosis múltiple progresiva primaria
   C. Puede tener esclerosis múltiple recidivante-remitente
   D. Puede tener rotura de un disco lumbar
   E. Puede tener el síndrome de Guilláin-Barré.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Aidley DJ: *The Physiology of Excitable Cells*, 4th ed. Cambridge University Press, 1998.

Benarroch EE: Neuron-astrocyte interactions: Partnership for normal function and disease. Mayo Clin Proc 2005;80:1326.

Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology,* 2nd ed. Elsevier, 2009.

Bradbury EJ, McMahon SB: Spinal cord repair strategies: Why do they work? Nat Rev Neurosci 2006;7:644.

Brunton L, Chabner B, Knollman B (editors): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. McGraw-Hill, 2010.

Catterall WA: Structure and function of voltage-sensitive ion channels. Science 1988;242:649.

Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW (editors): *Principles of Pharmacology: The Pathophysiological Basis of Drug Therapy*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer Associates, 2001.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (editors): *Principles of Neural Science*, 5th ed. McGraw-Hill, 2013.

Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG: *From Neuron to Brain: A Cellular and Molecular Approach to the Function of the Nervous System*, 4th ed. Sinauer Associates, 2001.

Thuret S, Moon LDF, Gage FH: Therapeutic interventions after spinal cord injury. Nat Rev Neurosci 2006;7:628.

Volterra A, Meldolesi J: Astrocytes, from brain glue to communication elements: The revolution continues. Nat Rev Neurosci 2005;6:626.

Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology.* McGraw-Hill, 2008.

CAPÍTULO 5

Tejido excitable: músculo

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Diferenciar las principales clases de músculo del cuerpo.
- Describir cómo ocurre el acoplamiento molecular y eléctrico en la excitación y contracción celulares.
- Definir los filamentos delgados y gruesos y la manera en que se deslizan para producir la contracción.
- Diferenciar la participación del Ca^{2+} en la contracción del músculo estriado, cardiaco y liso.
- Apreciar la diversidad de células musculares.

INTRODUCCIÓN

Como las neuronas, las células musculares pueden excitarse por medios químicos, eléctricos y mecánicos para producir un potencial de acción que se transmite a lo largo de sus membranas celulares. A diferencia de las neuronas, responden a estímulos mediante la activación de un mecanismo contráctil. La proteína contráctil miosina y la proteína citoesquelética actina abundan en el músculo, en donde son los principales componentes estructurales que producen la contracción.

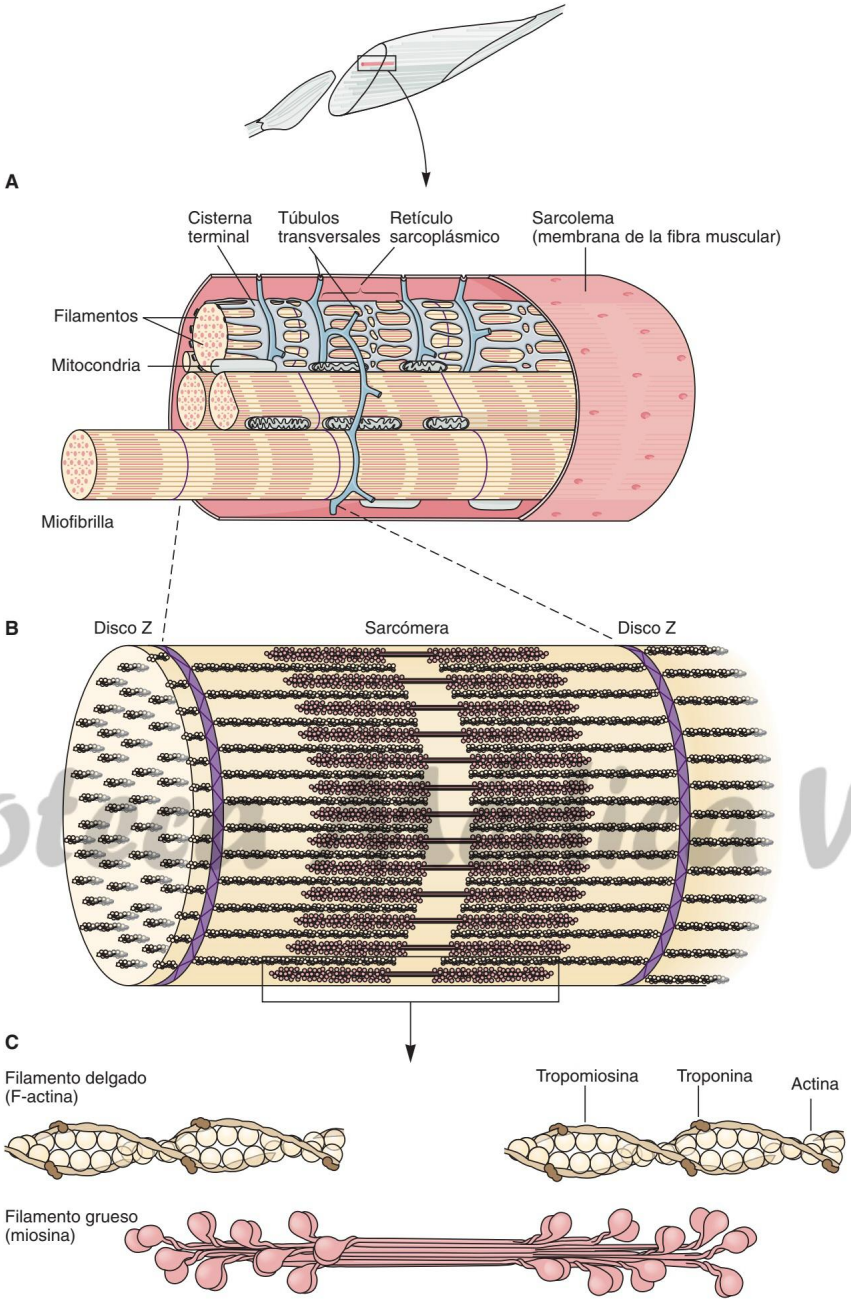
Por lo general, el músculo se divide en tres tipos: **estriado**, **cardiaco** y **liso**, aunque el músculo liso no constituye una sola categoría homogénea. El músculo estriado conforma la gran masa de la musculatura somática. Tiene estriaciones transversales bien desarrolladas, en condiciones normales no se contrae en ausencia de estimulación nerviosa, carece de conexiones anatómicas y funcionales entre fibras musculares individuales y casi siempre está bajo control voluntario. El músculo cardiaco también tiene estriaciones transversales, pero desde el punto de vista funcional se comporta como un sincitio; no obstante, está modulado por el sistema nervioso autónomo y puede contraerse en forma rítmica en ausencia de inervación externa por la presencia de células marcapaso en el miocardio, las cuales emiten descargas espontáneas (véase cap. 29). El músculo liso carece de estriaciones transversales y puede dividirse en dos tipos generales: músculo liso unitario (o visceral) y músculo liso multiunitario. El tipo que se encuentra en la mayor parte de las vísceras huecas funciona como sincitio y contiene marcapasos que emiten descargas irregulares. El tipo multiunitario se encuentra en el ojo y en algunos otros sitios, no tiene actividad espontánea y se parece al músculo estriado en su capacidad para la contractilidad graduada.

Biblioteca Médica Virtual

MORFOLOGÍA DEL MÚSCULO ESTRIADO

ORGANIZACIÓN

El músculo estriado está formado por fibras musculares individuales que son los "bloques de construcción" del sistema muscular en el mismo sentido que las neuronas son los bloques de construcción del sistema nervioso. La mayor parte de los músculos comienza y termina en tendones y las fibras musculares están dispuestas en forma paralela entre los extremos tendinosos, por lo que la fuerza de contracción de las unidades es aditiva. Cada fibra muscular es una sola célula multinucleada, larga, cilíndrica, rodeada por una membrana celular: el **sarcolema** (fig. 5-1). No hay puentes sincitiales entre las células. Las fibras musculares están formadas por miofibrillas, las cuales se dividen en filamentos individuales. Estos miofilamentos contienen varias proteínas que en conjunto conforman la maquinaria contráctil del músculo estriado.



Biblioteca Virtual

FIGURA 5-1 **Músculo estriado de mamífero. A)** Se separó una sola fibra muscular rodeada por su sarcolema para mostrar las miofibrillas individuales. La superficie seccionada de las miofibrillas muestra la disposición de filamentos gruesos y delgados. El retículo sarcoplásmico, con sus túbulos transversales (T) y cisternas terminales, rodea a cada miofibrilla. Los túbulos T se invaginan desde el sarcolema y hacen contacto con las miofibrillas dos veces en cada sarcómera. Las mitocondrias se encuentran entre las miofibrillas y la lámina basal rodea el sarcolema. **(B y C)** Se muestran en detalle los elementos estructurales de la miofibrilla (consúltese también la figura 5-2).

El mecanismo contráctil del músculo estriado depende sobre todo de las proteínas **miosina II, actina, tropomiosina** y **troponina.** La troponina está formada por tres subunidades: **troponina I, troponina T** y **troponina C**. Otras proteínas importantes del músculo se encargan de mantener a las proteínas que participan en la contracción en una relación estructural apropiada entre sí y con la matriz extracelular.

ESTRIACIONES

Las diferencias en los índices de refracción de las diversas partes de la fibra muscular son las causantes de las estriaciones transversales características del músculo estriado cuando se ve al microscopio. Con frecuencia, las partes de las estriaciones transversales se identifican con letras (fig. 5-2). La banda clara I está dividida por la línea

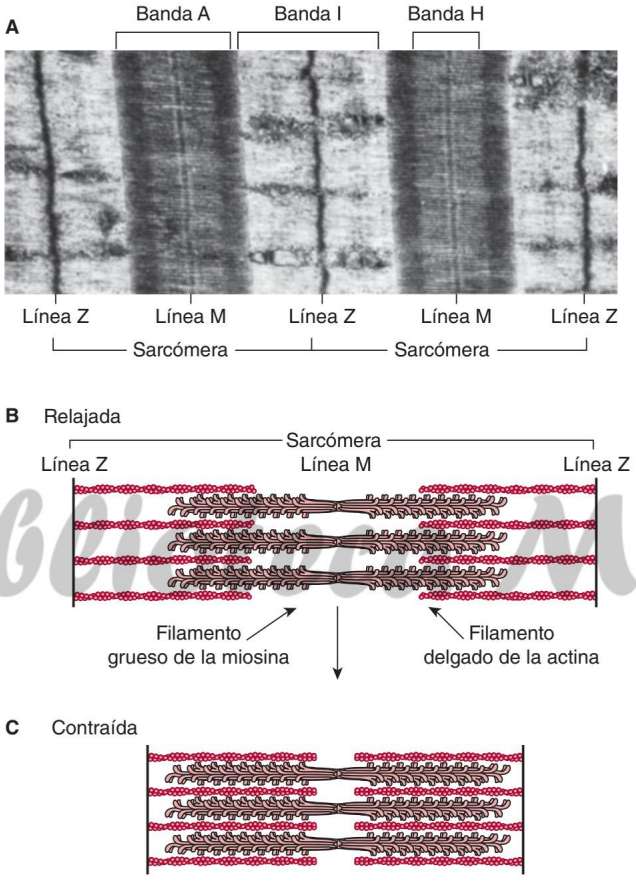


FIGURA 5-2 Sarcómera de músculo de fibra estriada. A) Micrografía electrónica del músculo gemelo de humano (× 13 500). Se muestran la sarcómera, las bandas con sus designaciones, y líneas. (Con autorización de GM Walker y GR Schrodt). **B)** Disposición de los filamentos delgado (actina) y grueso (miosina) y la línea Z en el músculo de fibra estriada en estado de relajación. **C)** Disposición de los filamentos delgado y grueso y la línea Z en el músculo de fibra estriada en estado de contracción. Obsérvese que las líneas Z se acercan conforme se deslizan entre sí los filamentos grueso y delgado durante la contracción. Los filamentos mencionados no cambian su tamaño.

oscura Z y la banda oscura A tiene la banda H más clara en su centro. Se observa una línea M transversal en la parte intermedia de la banda H; esta línea más las áreas claras estrechas a ambos lados a veces se llama zona seudo-H. El área entre dos líneas Z adyacentes se llama **sarcómera.** La disposición ordenada de la actina, miosina y proteínas relacionadas que produce este patrón puede observarse en las figuras 5-1 y 5-2. Los filamentos gruesos, que tienen un diámetro dos veces mayor que los delgados, están formados por miosina; los filamentos delgados están compuestos por actina, tropomiosina y troponina. Los filamentos gruesos están alineados para formar las bandas A, mientras que la disposición de los filamentos delgados se extiende fuera de la banda A y hacia el interior de las bandas I, con tinción menos densa. Las bandas H más claras en el centro de las bandas A son las regiones en las que los filamentos delgados no se superponen con los gruesos cuando el músculo está relajado. Las líneas Z permiten el anclaje de los filamentos delgados. Si se examina un corte transversal a través de la banda A al microscopio electrónico, se ve que cada filamento está rodeado por seis filamentos delgados con un patrón hexagonal regular.

La variante de miosina que se encuentra en el músculo es la miosina II, con dos cabezas globulares y una cola larga. Las cabezas de las moléculas de miosina forman puentes cruzados con la actina. La miosina contiene cadenas pesadas y ligeras y las cabezas están formadas por las cadenas ligeras y por las porciones amino terminales de las cadenas pesadas. Estas cabezas contienen el sitio de unión de la actina y un sitio catalítico que hidroliza el ATP. Las moléculas de miosina están dispuestas en forma simétrica a ambos lados del centro de la sarcómera y es esta disposición la que crea las áreas claras en la zona seudo-H. La línea M es el sitio de inversión de la polaridad de las moléculas de miosina en cada filamento grueso. En estos puntos hay conexiones cruzadas más ligeras que mantienen los filamentos gruesos con la disposición adecuada. Cada filamento grueso contiene varios cientos de moléculas de miosina.

Los filamentos delgados son polímeros compuestos por dos cadenas de actina que forman una doble hélice larga. Las moléculas de tropomiosina son filamentos largos situados en la hendidura entre las dos cadenas de actina. Cada filamento delgado contiene 300 a 400 moléculas de actina y 40 a 60 moléculas de tropomiosina. Las moléculas de troponina son pequeñas unidades globulares situadas a intervalos a lo largo de las moléculas de tropomiosina. Cada una de las tres subunidades de la troponina tiene una función única: la troponina T une los elementos de la troponina con la tropomiosina; la troponina I inhibe la interacción de la miosina con la actina y la troponina C contiene los sitios de unión para el Ca^{2+} que ayuda a iniciar la contracción.

Algunas proteínas estructurales adicionales que son importantes para la función del músculo estriado incluyen **actinina**, **titina** y **desmina**. La actinina se une con las líneas Z. La titina, la proteína más grande conocida (con peso molecular cercano a 3 000 000 Da), conecta las líneas Z con las líneas M y proporciona un andamiaje para la sarcómera. Contiene dos tipos de dominios plegados que brindan elasticidad al músculo. Primero, cuando el músculo se estira existe relativamente poca resistencia conforme el dominio se despliega, pero con el estiramiento adicional hay un aumento rápido en la resistencia que protege la estructura de la sarcómera. La desmina agrega estructura a las líneas Z, en parte por la unión de las líneas Z a la membrana plasmática. En el **recuadro clínico 5-1** se describen algunas miopatías que poseen estos componentes estructurales. Hay que destacar que a pesar de que las proteínas mencionadas son importantes en la estructura y la función musculares, no son absolutamente todas las que pudieran existir en el músculo.

SISTEMA SARCOTUBULAR

Las fibrillas musculares están rodeadas por estructuras conformadas por membranas que aparecen en las micrografías electrónicas como vesículas y túbulos. Estas estructuras forman el **sistema sarcotubular**, que está formado por un **sistema T** y un **retículo sarcoplásmico**. El sistema T de túbulos transversales, que se continúa con el sarcolema de la fibra muscular, forma una rejilla perforada por las fibrillas musculares individuales (fig. 5-1). El espacio entre las dos capas del sistema T es una extensión del espacio extracelular. El retículo sarcoplásmico, que forma una cortina irregular alrededor de cada una de las fibrillas, tiene **cisternas terminales** grandes

Biblioteca Médica Virtual

RECUADRO CLÍNICO 5-1

Trastornos estructurales y metabólicos en miopatías

El término **distrofia muscular** se aplica a las enfermedades que causan debilidad progresiva del músculo estriado. Se han descrito cerca de 50 enfermedades de estas, algunas de las cuales afectan al músculo cardiaco además del estriado. Estos trastornos van desde leves a graves y al final algunos causan la muerte. Las causas son múltiples, pero la principal son las mutaciones en los genes para los diversos componentes del complejo distrofina-glucoproteína. El gen de la distrofina es uno de los más grandes del cuerpo y existen mutaciones en muchos sitios distintos dentro de este. La **distrofia muscular de Duchenne** es una forma grave de distrofia en la que hay ausencia de la proteína distrofina en el músculo. Está ligada al cromosoma X y casi siempre es letal para los 30 años de edad. En una forma más leve de la enfermedad, la **distrofia muscular de Becker**, existe distrofina, pero está alterada o en menor cantidad. Las distrofias musculares del cinturón de las extremidades de varios tipos se relacionan con mutaciones de genes que codifican los sarcoglucanos u otros componentes del complejo distrofina-glucoproteína.

La **titina**, por su enorme tamaño y participación estructural en la sarcomera, es sitio notable en que pueden sucederse mutaciones que originarán miopatías. Las mutaciones que codifican el acortamiento de estructuras de la titina, se han vinculado con la miocardiopatía dilatada, en tanto que otras se han vinculado con la miocardiopatía hipertrófica. La distrofia de músculo estriado que se observa en el tibial anterior es una miopatía genética de la titina, y de ella cabe anticipar que se desestabilizará el estado plegado de la proteína. Como dato interesante, muchas de las mutaciones de la titina identificadas hasta la fecha se sitúan en regiones de la proteína que se expresan en todos los músculos estriados, aunque no todos los músculos presentan afectación igual. Algunos fenotipos específicos de tipos musculares justifican la necesidad de estudiar las múltiples funciones de la titina en diversos músculos, en situaciones normales y en las patológicas.

Las miopatías provenientes de la **desmina** constituyen un grupo raro y heterogéneo de trastornos musculares que de manera característica ocasionan agregados celulares de la desmina. Entre las manifestaciones comunes de tales cuadros están el deterioro y la consunción de los músculos distales de las extremidades pélvicas que más tarde se identifican en otras zonas corporales. Estudios en ratones a los que se eliminó la desmina han develado defectos en músculos estriados, lisos y cardiaco, en particular en el diafragma y el corazón.

Miopatías metabólicas

Las mutaciones en los genes que codifican las enzimas encargadas del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas hasta CO_2 y agua en el músculo y de la producción de ATP causan **miopatías metabólicas** (p. ej., síndrome de McArdle). Todas las miopatías metabólicas se manifiestan por intolerancia al ejercicio y la posibilidad de degradación muscular por acumulación de metabolitos tóxicos.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Las mialgias agudas y el dolor agudo espontáneo pueden tratarse con antiinflamatorios y reposo, pero es mucho más difícil tratar las disfunciones genéticas que se describen en párrafos anteriores. Los objetivos globales son lentificar la pérdida de la función y la estructura del músculo y en la medida de lo posible, aliviar los síntomas que acompañan a la enfermedad. Para lentificar la evolución del trastorno son útiles la vigilancia extensa, la fisioterapia y fármacos apropiados como los corticoesteroides. Es frecuente que se necesite recurrir a dispositivos de ayuda y operaciones conforme evolucionan las enfermedades de este grupo.

en contacto estrecho con el sistema T en las uniones entre las bandas A e I. En estos puntos de contacto, la disposición del sistema T central con una cisterna del retículo sarcoplásmico a cada lado condujo al uso del término **tríadas** para describir el sistema. El sistema T, que se continúa con el sarcolema, proporciona un trayecto para la transmisión rápida del potencial de acción desde la membrana celular a todas las fibrillas en el músculo. El retículo sarcoplásmico es una reserva importante de calcio y también participa en el metabolismo muscular.

COMPLEJO DISTROFINA-GLUCOPROTEÍNA

La **distrofina** es una molécula grande (peso molecular 427 000 Da) que forma un cilindro que conecta los filamentos de actina delgados con la proteína transmembrana **distroglucano β** en el sarcolema mediante proteínas más pequeñas en el citoplasma, las **sintropinas**. El distroglucano β se conecta con la **merosina** (merosina se refiere a las lamininas que contienen la subunidad α2 en su composición trimérica) en la matriz extracelular mediante el **distroglucano α** (fig. 5-3). A su vez, los distroglucanos se relacionan con un complejo de cuatro glucoproteínas transmembrana: **sarcoglucanos α, β, γ** y **δ**. Este **complejo distrofina-glucoproteína** agrega fuerza al músculo al proporcionar un andamiaje para las fibrillas y conectarlas con el medio extracelular. La alteración de las características estructurales mencionadas pueden ocasionar distrofias musculares diversas (consúltese el recuadro clínico 5-1).

FENÓMENOS ELÉCTRICOS Y FLUJO IÓNICO

CARACTERÍSTICAS ELÉCTRICAS DEL MÚSCULO ESTRIADO

Los fenómenos eléctricos en el músculo estriado y los flujos iónicos que los producen comparten distintas similitudes con los del nervio,

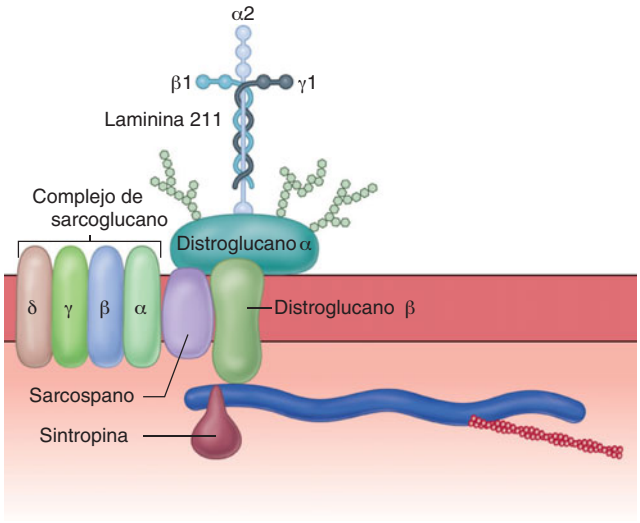


FIGURA 5-3 Complejo de distrofina-glucoproteína. La distrofina conecta la actina F a los dos miembros del complejo de distroglucano (DG), que son los distroglucanos α y β, y ellos a su vez conectan con la subunidad de merosina de la laminina 211 en la matriz extracelular. El complejo sarcoglucánico de cuatro glucoproteínas (sarcoglucanos α-, β-, γ- y Δ-) , sarcospano y sintropinas, son parte del complejo de distroglucano. Se han identificado miopatías que provienen de la pérdida de los sarcoglucanos y la merosina, anormalidades de los dos componentes o separación de ambos. (Reproducido con autorización de Justin Fallon y Kevin Campbell.)

con diferencias cuantitativas en tiempo y magnitud. El potencial de membrana en reposo del músculo estriado es cercano a –90 mV. El potencial de acción dura 2 a 4 ms y se conduce a lo largo de la fibra muscular a unos 5 m/s. El periodo refractario absoluto dura 1 a 3 ms y las pospolarizaciones, con sus cambios relacionados en el umbral a la estimulación eléctrica, son relativamente prolongados. El inicio de los impulsos en la unión mioneural se describe en el capítulo siguiente.

DISTRIBUCIÓN Y FLUJOS IÓNICOS

La distribución de iones a través de la membrana de la fibra muscular es similar a la que ocurre por la membrana de la célula nerviosa. En el **cuadro 5-1** se muestran los valores aproximados de los diversos iones y sus potenciales de equilibrio. Como en los nervios, la despolarización es sobre todo una manifestación de la entrada de Na^+ y la repolarización es principalmente una manifestación de la salida de K^+.

RESPUESTAS CONTRÁCTILES

Es importante distinguir entre los fenómenos eléctricos y mecánicos en el músculo estriado. Aunque lo normal es que una respuesta no ocurra sin la otra, sus bases y características fisiológicas son diferentes. La despolarización de la fibra muscular comienza en la placa motora terminal, la estructura especializada bajo la terminación del nervio motor. El potencial de acción se transmite a lo largo de la fibra muscular e inicia la respuesta contráctil.

CUADRO 5-1 Distribución de los iones en equilibrio en los compartimientos intracelular y extracelular del músculo estriado de los mamíferos y los potenciales de equilibrio de estos iones

	Concentración (mmol/L)		
Ion[a]	Líquido intracelular	Líquido extracelular	Potencial de equilibrio (mV)
Na^+	12	145	+65
K^+	155	4	–95
H^+	13×10^{-5}	3.8×10^{-5}	–32
Cl^-	3.8	120	–90
HCO_3^-	8	27	–32
A^-	155	0	…
Potencial de membrana = –90 mV			

[a]A^- representa aniones orgánicos. El valor de Cl^- intracelular se calcula a partir del potencial de membrana con la ecuación de Nernst.

LA SACUDIDA MUSCULAR

Un solo potencial de acción causa una contracción breve seguida de una relajación. Esta respuesta se llama **sacudida muscular**. En la **figura 5-4**, el potencial de acción y la sacudida se grafican en la misma escala de tiempo. La sacudida inicia unos 2 ms después del inicio de la despolarización de la membrana, antes que se complete la repolarización. La duración de la sacudida varía con el tipo de músculo que se somete a prueba. Las fibras musculares "rápidas", sobre todo las que participan en el movimiento fino, rápido y preciso, tienen sacudidas que duran tan solo 7.5 ms. Las fibras musculares "lentas", en especial las implicadas en movimientos fuertes, gruesos y sostenidos, tienen sacudidas con duración de hasta 100 ms.

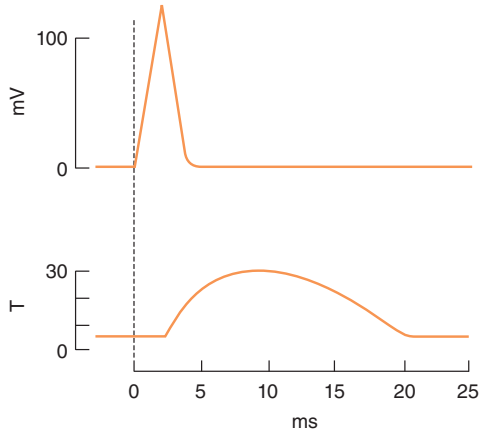


FIGURA 5-4 Respuestas eléctrica y mecánica de una fibra de músculo estriado de mamífero ante un estímulo máximo único. La respuesta eléctrica (cambio en el potencial, mV) y la respuesta mecánica (T, tensión en unidades arbitrarias) se grafican en la misma línea de las abscisas (tiempo). La respuesta mecánica es relativamente larga en comparación con la respuesta eléctrica que inicia la contracción.

BASE MOLECULAR DE LA CONTRACCIÓN

El proceso por el cual se produce la contracción muscular es el deslizamiento de los filamentos finos sobre los gruesos. Nótese que el acortamiento no se debe a cambios en la longitud real de los filamentos gruesos o delgados, sino al aumento en la superposición de los mismos dentro de la célula muscular. La anchura de las bandas A es constante, mientras que las líneas Z se aproximan entre sí cuando el músculo se contrae y se apartan cuando se relaja (fig. 5-2).

El deslizamiento durante la contracción muscular ocurre cuando las cabezas de miosina se unen con firmeza a la actina, se flexionan en la unión de la cabeza con el cuello y luego se desprenden. Este "golpe de poder" depende de la hidrólisis simultánea de ATP. Las moléculas de miosina II son dímeros que tienen dos cabezas, pero solo una se une con la actina en cualquier momento determinado. La **figura 5-5** muestra la secuencia probable de fenómenos del golpe de poder. En el músculo en reposo, la troponina I se une con la actina y la tropomiosina y cubre los sitios en los que las cabezas de miosina interactúan con la actina. También en reposo, la cabeza de miosina contiene ADP unido con fuerza. Después de un potencial de acción, aumenta el Ca^{2+} citosólico y el Ca^{2+} libre se une con la troponina C. Esta unión induce el debilitamiento de la interacción de troponina I con la actina y expone el sitio de unión de la actina para la miosina a fin de permitir la formación de puentes cruzados de miosina-actina. Cuando se forma el puente cruzado se libera ADP, lo que induce un cambio en la conformación de la cabeza de miosina que mueve el filamento delgado sobre el filamento grueso y comprende el "golpe de poder" del puente cruzado. El ATP se une rápidamente con el sitio libre en la miosina, lo que hace que la cabeza de miosina se desprenda del filamento delgado. El ATP se hidroliza y se libera fosfato inorgánico (P_i), lo que produce un "nuevo levantamiento" de la cabeza de miosina y esto completa el ciclo. Siempre que el Ca^{2+} permanezca elevado y se disponga de ATP suficiente, este ciclo se repite. Muchas cabezas de miosina realizan el ciclo casi al mismo tiempo y los ciclos se repiten, lo que produce la contracción muscular macroscópica. Cada golpe de poder acorta la sarcómera unos 10 nm. Cada filamento grueso tiene cerca de 500 cabezas de miosina y cada cabeza realiza cerca de cinco ciclos por segundo durante una contracción rápida.

El proceso por el que la despolarización de la fibra muscular inicia la contracción se llama **acoplamiento excitación-contracción**. El potencial de acción se transmite a todas las fibrillas de la fibra mediante el sistema T **(fig. 5-6)**. Esto desencadena la liberación de Ca^{2+} de las cisternas terminales, los sacos laterales del retículo sarcoplásmico próximos al sistema T. La despolarización de la membrana del túbulo T activa el retículo sarcoplásmico mediante los **receptores de dihidropiridina (DHPR)**, nombrados así por el fármaco dihidropiridina, que los bloquea **(fig. 5-7)**. Los DHPR son conductos de Ca^{2+} activados por voltaje situados en la membrana del túbulo T. En el músculo cardiaco, la entrada de Ca^{2+} a través de estos conductos inicia la liberación del Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico (liberación de calcio inducida por calcio) mediante la activación del **receptor de rianodina (RyR)**. El RyR se llama así por el alcaloide vegetal rianodina que se utilizó en su descubrimiento. Es un conducto de Ca^{2+} activado por ligando y el calcio es su ligando natural. En el músculo estriado, no es necesaria la entrada de Ca^{2+} desde el líquido extracelular (ECF) por esta

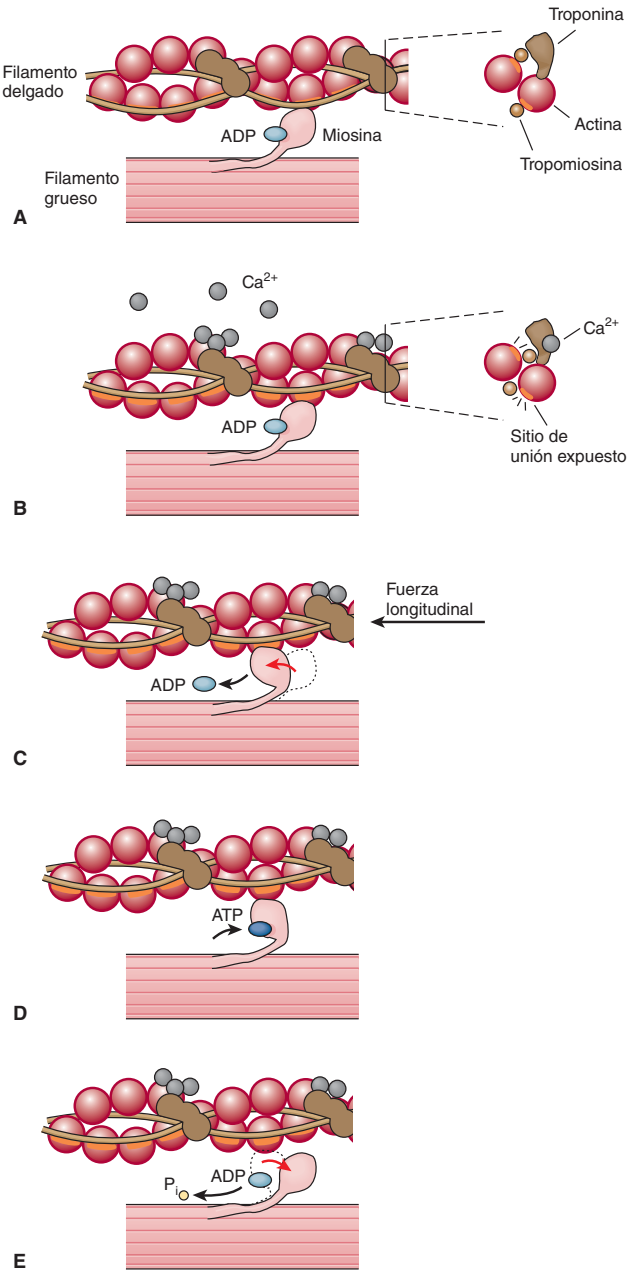


FIGURA 5-5 Golpe de poder de la miosina en el músculo estriado. A) En reposo, las cabezas de miosina están unidas al difosfato de adenosina y se dice que está en posición "erguida" con respecto al filamento delgado, que no tiene Ca^{2+} unido con el complejo troponina-tropomiosina. **B)** El Ca^{2+} unido al complejo troponina-tropomiosina indujo un cambio en la conformación del filamento delgado que permite que las cabezas de miosina formen puentes cruzados con la actina del filamento delgado. **C)** Las cabezas de miosina giran, mueven la actina unida y acortan la fibra muscular, lo que constituye el golpe de poder. **D)** Al final del golpe de poder, el ATP se une con un nuevo sitio expuesto e induce la separación del filamento de actina. **E)** El ATP se hidroliza en ADP y fosfato inorgánico (P_i) y esta energía química se usa para "erguir de nuevo" la cabeza de miosina. (Reproducido con autorización de Huxley AF, Simmons RM: Proposed mechanism of force generation in striated muscle. Nature Oct 22;233(5321):533-538,1971 y Squire JM: Molecular mechanisms in muscular contraction. Trends Neurosci 6:409-413,1093.)

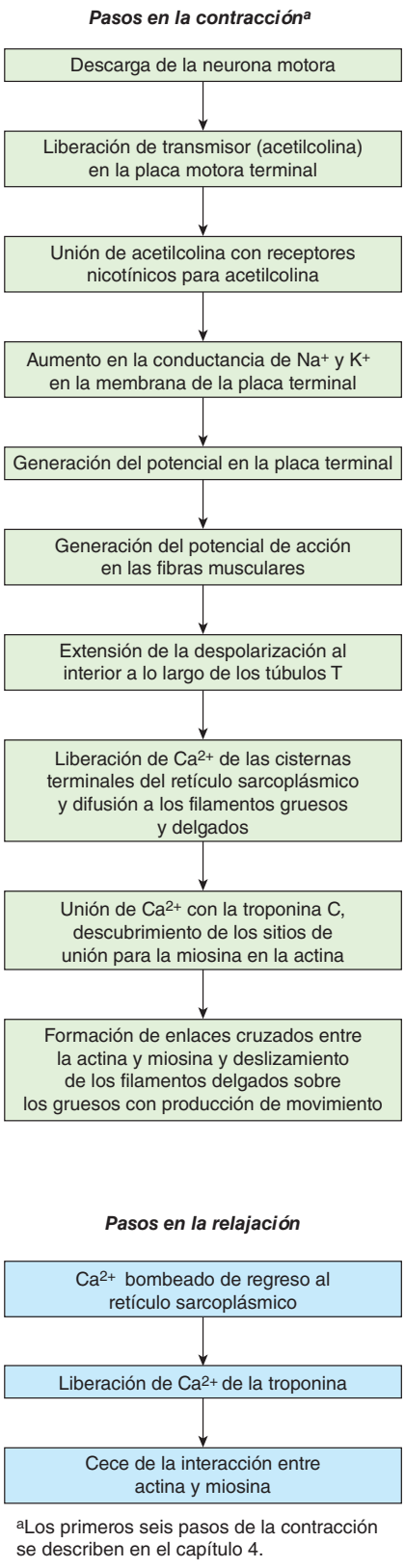


FIGURA 5-6 **Flujo de información que conduce a la contracción muscular.**

vía para que se libere el calcio. En lugar de eso, el DHPR que sirve como sensor de voltaje desbloquea la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico cercano mediante la interacción física con el RyR. El Ca^{2+} liberado aumenta rápidamente mediante la liberación de calcio inducida por calcio. La concentración de Ca^{2+} disminuye en la célula muscular por acción de la bomba Ca^{2+} ATPasa sarcoplásmica o del retículo endoplásmico (SERCA). La bomba SERCA utiliza energía de la hidrólisis del ATP para eliminar Ca^{2+} del citosol y regresarlo a las cisternas terminales, donde se almacena hasta que lo libera el potencial de acción siguiente. Una vez que la concentración de Ca^{2+} fuera del retículo ha disminuido lo suficiente, cesa la interacción química entre la miosina y la actina y el músculo se relaja. Nótese que el ATP aporta la energía tanto para la contracción (en la cabeza de miosina) como para la relajación (a través de la SERCA). Si se inhibe el transporte de Ca^{2+} al retículo, no se produce la relajación aunque no haya más potenciales de acción; la contracción sostenida resultante se llama **contractura**. Las alteraciones en la respuesta de excitación en músculos son el sustento de diversas anormalidades **(recuadro clínico 5-2)**.

TIPOS DE CONTRACCIÓN

La contracción muscular implica acortamiento de los elementos contráctiles, pero como los músculos tienen elementos elásticos y viscosos en serie con el mecanismo contráctil, es posible que la contracción ocurra sin un descenso apreciable en la longitud del músculo completo **(fig. 5-8)**. Esta contracción se llama **isométrica** ("misma longitud"). La contracción contra una carga constante con disminución de la longitud muscular es **isotónica** ("misma tensión"). Nótese que como el trabajo es producto de la fuerza multiplicada por la distancia, las contracciones isotónicas ejercen un trabajo, pero no las isométricas. En otras situaciones, el músculo puede realizar un trabajo negativo mientras se alarga contra un peso constante.

SUMA DE CONTRACCIONES

La respuesta eléctrica de una fibra muscular a la estimulación repetida es como la del nervio. La fibra es refractaria a los estímulos eléctricos solo durante la fase ascendente y parte de la fase descendente del potencial en espiga. En ese momento, la contracción iniciada por el primer estímulo apenas empieza. Sin embargo, como el mecanismo de contracción no tiene un periodo refractario, la estimulación repetida antes que ocurra la relajación produce activación adicional de los elementos contráctiles y una respuesta que se agrega a la contracción ya presente. Este fenómeno se conoce como **suma de contracciones**. La tensión desarrollada durante la suma es mucho mayor que la producida durante la sacudida muscular individual. Con la estimulación repetida rápida, la activación del mecanismo contráctil se produce en repetidas ocasiones antes de que haya cualquier relajación y las respuestas individuales se fusionan en una contracción continua. Esta respuesta se llama **tetania (contracción tetánica)**. Es una **tetania completa** cuando no hay relajación entre los estímulos y una **tetania incompleta** cuando existen periodos de relajación incompleta entre los estímulos sumados. Durante la tetania completa, la tensión desarrollada es cuatro veces mayor a la producida por las contracciones con una

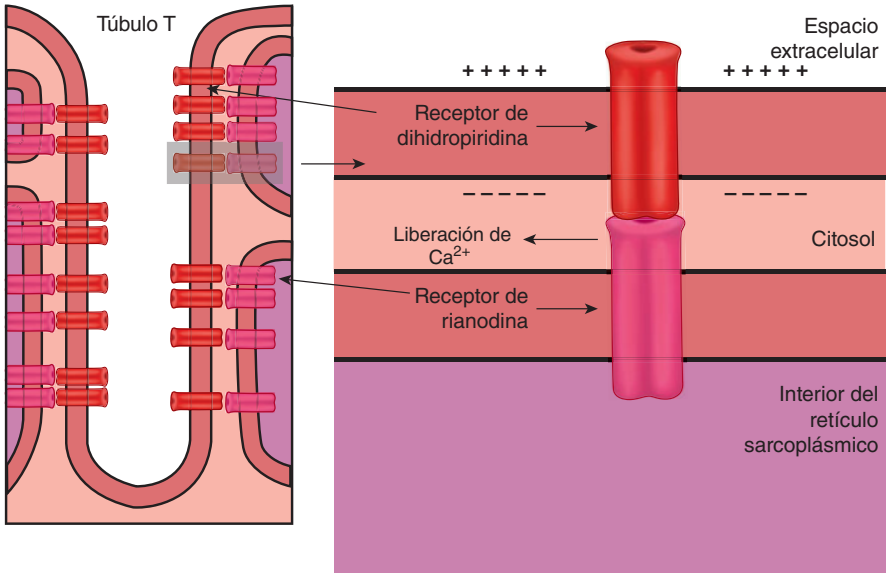


FIGURA 5-7 Relación del túbulo T con el retículo sarcoplásmico en el transporte de Ca^{2+}. En el músculo de fibra estriada, el receptor dihidropiridínico regulado por voltaje en el túbulo T induce la liberación de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico (SR) por medio del receptor de rianodina (RyR). Al captar un cambio del voltaje surge una interacción física entre DHPR ligado al sarcolema y RyR ligado a CR, interacción que abre RyR y permite que salga el calcio desde el retículo sarcoplásmico.

RECUADRO CLÍNICO 5-2

Conductopatías musculares

Las conductopatías son enfermedades que provienen de mutaciones de caracteres fundamentales o disregulación de los conductos iónicos. Las enfermedades en cuestión suelen manifestarse en células excitables que incluyen músculos. En las formas que componen el grupo de **miotonías** la relajación muscular se prolonga después de contracción voluntaria. Las bases moleculares de las miotonías dependen de la disfunción de conductos que modelan el potencial de acción. La distrofia miotónica es causada por una mutación dominante autosómica que origina la hiperexpresión del conducto de potasio (aunque la mutación ***no está*** en el conducto de ese ion). Diversas miotonías han provenido de mutaciones en los conductos de sodio (como la parálisis periódica hipercaliémica, la paramiotonía congénita, o trastornos congénitos de los conductos de sodio), o conductos de cloruro (por ejemplo, la miotonía dominante o recesiva congénita). La **miastenia** definida como la debilidad o enfermedad muscular anormal también puede depender de la pérdida de la función de conductos iónicos en los músculos. En la **miastenia congénita** la persona tiene un trastorno hereditario de alguno de los conductos iónicos necesarios para la transmisión de señales neuronales a la respuesta muscular. Se ha demostrado que las mutaciones de los conductos de Ca^{2+} que permiten la liberación del transmisor neuronal o del receptor de acetilcolina de conductos catiónicos inespecíficos, importantes en la identificación de transmisores neuronales originan miastenia congénita. Las alteraciones de las funciones de conductos también surgen en enfermedades autoinmunitarias como la observada en **miastenia grave**. En la enfermedad en cuestión, los anticuerpos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina disminuyen su presencia funcional en la membrana muscular incluso en casi 80%, lo cual limita la respuesta del músculo a la liberación del transmisor neuronal.

Las conductopatías también aparecen en los conductos de liberación de calcio en músculo (receptores de rianodina) que amplifican la respuesta del calcio dentro de las células. Las mutaciones en cuestión ocasionan **hipertermia maligna.** Las personas con el trastorno mencionado tienen función muscular normal en situaciones fisiológicas. Sin embargo, la exposición a agentes anestésicos y en casos raros a un medio caluroso o el ejercicio agotador, inducen la liberación anormal de calcio del retículo sarcoplástico en el miocito, con lo cual se produce una contracción muscular sostenida y generación de calor y en algunos casos el paciente puede morir.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Las manifestaciones propias de cada conductopatía pueden ser similares, pero los tratamientos de enfermedades individuales incluyen fármacos de muy diversa índole, que intentan actuar en el conducto iónico deficiente (o en proteínas propias de dicho conducto). La farmacoterapia apropiada mejora síntomas y conserva la función muscular en nivel aceptable. Otras intervenciones que se realizan en enfermedades individuales incluyen evitar movimientos musculares que exacerban la enfermedad.

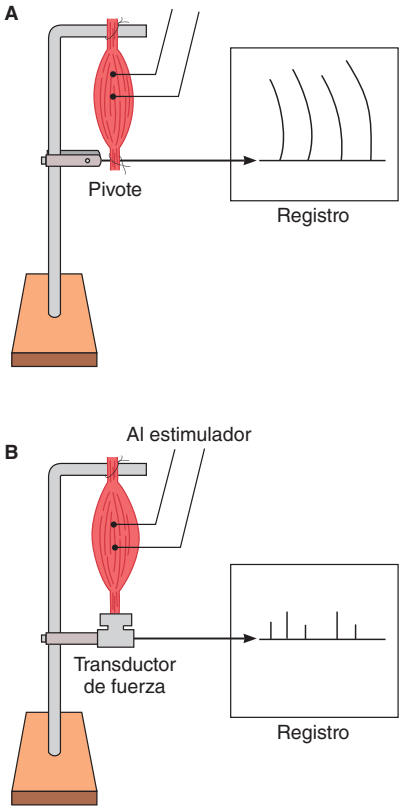


FIGURA 5-8 **Contracciones isotónicas e isométricas.** A) Preparación muscular dispuesta para el registro de contracciones isotónicas. **B)** Preparación dispuesta para el registro de contracciones isométricas. En **A**, el músculo se fija a una palanca de registro que se balancea sobre un pivote. En **B** se une a un transductor electrónico que mide la fuerza generada sin permitir que el músculo se acorte.

sacudida individual. La figura 5-9 muestra el desarrollo de tetania incompleta y completa como respuesta a los estímulos de frecuencia creciente.

La frecuencia de estimulación en la que ocurre la suma de contracciones depende de la duración de la sacudida del músculo particular que se estudia. Por ejemplo, si la duración de la sacudida es de 10 ms, las frecuencias menores a 1/10 ms (100/s) causan respuestas aisladas interrumpidas por relajación completa; las frecuencias mayores de 100/s producen adición.

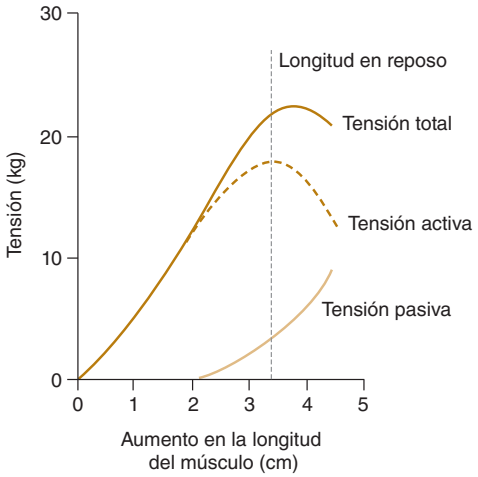


FIGURA 5-10 **Relación longitud-tensión para el músculo tríceps humano.** La curva de tensión pasiva mide la tensión ejercida por este músculo estriado en cada longitud sin estimulación. La curva de tensión total representa la tensión desarrollada cuando el músculo se contrae en forma isométrica como respuesta a un estímulo máximo. La tensión activa es la diferencia entre ambas.

RELACIÓN ENTRE LONGITUD MUSCULAR, TENSIÓN MUSCULAR Y VELOCIDAD DE CONTRACCIÓN

Tanto la tensión que desarrolla el músculo cuando se estimula para producir una contracción isométrica (la **tensión total**) como la **tensión pasiva** ejercida por el músculo no estimulado varían con la longitud de la fibra muscular. Esta relación puede estudiarse en una preparación de músculo estriado completo, como se muestra en la figura 5-8. La longitud del músculo se puede variar si se cambia la distancia entre sus dos puntos de fijación. En cada longitud se mide la tensión pasiva, luego se aplica un estímulo eléctrico al músculo y se mide la tensión total. La diferencia entre los dos valores en cualquier longitud es la cantidad de tensión que se genera en realidad con el proceso contráctil, la **tensión activa**. La figura 5-10 muestra los registros obtenidos al graficar la tensión pasiva y la tensión total contra la longitud muscular. Se obtienen curvas similares cuando se estudian fibras musculares aisladas. La longitud del músculo con la cual se alcanza la tensión activa máxima se llama **longitud de reposo.** El término proviene de experimentos que demostraron que

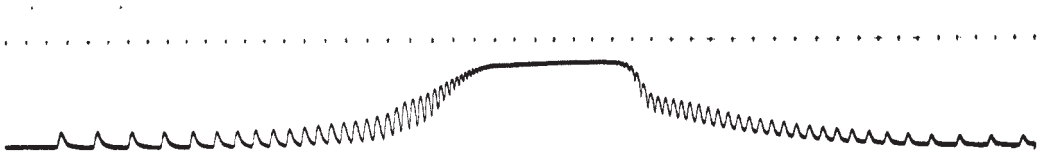


FIGURA 5-9 **Tetania.** Tensión isométrica de una fibra muscular aislada durante la estimulación continua con frecuencia creciente y decreciente. Los puntos en la parte superior están a intervalos de 0.2 s. Nótese el desarrollo de la tetania incompleta y luego la tetania completa conforme aumenta la estimulación y el regreso de la tetania incompleta, luego la respuesta completa conforme disminuye la frecuencia de la estimulación.

la longitud de muchos de los músculos del cuerpo en reposo es la longitud a la cual desarrollan la tensión máxima.

La relación observada entre longitud y tensión en el músculo estriado se explica por el mecanismo de deslizamiento de los filamentos de la contracción muscular. Cuando la fibra muscular se contrae en forma isométrica, la tensión desarrollada es proporcional al número de puentes cruzados entre las moléculas de actina y miosina. Cuando se estira el músculo, la superposición entre la actina y la miosina se reduce, por lo que también disminuye el número de enlaces cruzados. Por el contrario, cuando el músculo es mucho más corto que su longitud de reposo, la distancia que los filamentos delgados pueden moverse es reducida.

La velocidad de la contracción muscular varía en forma inversa a la carga del músculo. En una carga determinada, la velocidad es máxima en la longitud de reposo y disminuye si el músculo es más corto o más largo que esta longitud.

TIPOS DE FIBRAS

Aunque en general las fibras de músculo estriado se parecen entre sí, el músculo estriado es un tejido heterogéneo formado por fibras que varían en cuanto a su actividad de ATPasa de miosina, velocidad contráctil y otras propiedades. Con frecuencia, los músculos se clasifican en dos tipos, "lentos" y "rápidos". Estos músculos pueden contener una mezcla de tres tipos de fibras: tipo I (o SO por oxidación lenta [*slow-oxidative*]), tipo IIA (FOG, por oxidación y glucólisis rápida[*fast-oxidative-glyucolytic*]) o tipo IIB (FG, por glucólisis rápida [*fast-glycolytic*]). El **cuadro 5-2** resume algunas de las propiedades relacionadas con las fibras tipo I, IIA y IIB. Aunque este esquema de clasificación es válido para el músculo de muchas especies de mamíferos, existen variaciones significativas de las fibras dentro y entre los músculos. Por ejemplo, las fibras tipo I en un músculo determinado pueden ser más grandes que las fibras IIA de un músculo distinto del mismo animal. Muchas de las divergencias en las fibras que conforman los músculos derivan de diferencias en las proteínas que contienen. La mayor parte está codificada por familias de múltiples genes. Se han identificado 10 **isoformas** diferentes de las cadenas pesadas de miosina (MHC). También hay isoformas de cada uno de los dos tipos de cadenas ligeras. Parece que solo hay una forma de actina, pero múltiples isoformas de tropomiosina y de los tres componentes de la troponina.

CUADRO 5-2 Clasificación de los tipos de fibra en los músculos estriados

	Tipo 1	Tipo IIA	Tipo IIB
Otros nombres	Oxidativa, lenta (SO)	Oxidativa, glucolítica rápida (FOG)	Glucolítica rápida (FG)
Color	Rojo	Rojo	Blanco
Actividad de la ATPasa de miosina	Lenta	Rápida	Rápida
Capacidad del retículo sarcoplásmico para bombear Ca^{2+}	Moderada	Alta	Alta
Diámetro	Pequeño	Grande	Grande
Capacidad glucolítica	Moderada	Alta	Alta
Capacidad oxidativa	Alta	Moderada	Baja
Tipo de unidad motora relacionada	Lenta (S)	Rápida resistente a la fatiga (FR)	Rápida fatigable (FF)
Potencial de membrana = –90 mV			

FUENTES ENERGÉTICAS Y METABOLISMO

La contracción muscular requiere energía y el músculo se ha llamado "una máquina para convertir energía química en trabajo mecánico". La fuente inmediata de esta energía es el ATP, el cual se produce por el metabolismo de carbohidratos y lípidos.

FOSFORILCREATINA

El ATP se sintetiza de nuevo a partir del ADP por la adición de un grupo fosfato. Parte de la energía de esta reacción endotérmica se obtiene del desdoblamiento de la glucosa a CO_2 y H_2O, pero en el músculo también existe otro compuesto de fosfato rico en energía que aporta esta energía por periodos cortos. Este compuesto es la **fosforilcreatina**, que se hidroliza en creatina y grupos fosfato, con la liberación de una cantidad considerable de energía **(fig. 5-11)**. En reposo, parte del ATP de las mitocondrias transfiere su fosfato a la creatina, por lo que se acumula una reserva de fosforilcreatina. Durante el ejercicio, la fosforilcreatina se hidroliza en la unión entre las cabezas de miosina y la actina, lo que forma ATP a partir de ADP y permite que continúe la contracción.

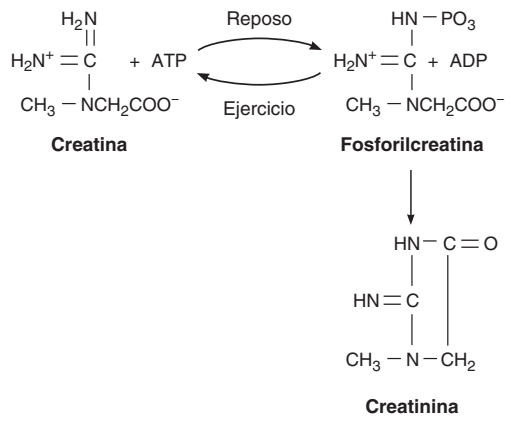


FIGURA 5-11 Ciclo de creatina, fosforilcreatina y creatinina en el músculo. Durante los periodos de gran actividad, el ciclo de la fosforilcreatina permite la liberación rápida de ATP para sostener la actividad muscular.

DEGRADACIÓN DE CARBOHIDRATOS Y LÍPIDOS

En reposo o durante el ejercicio ligero, los músculos utilizan lípidos en forma de ácidos grasos libres como fuente energética. Conforme aumenta la intensidad del ejercicio, los lípidos no pueden aportar la energía a la velocidad suficiente, por lo que el uso de carbohidratos se convierte en el componente principal en la mezcla de combustible muscular. Por tanto, durante el ejercicio, gran parte de la energía para sintetizar de nuevo fosforilcreatina y ATP proviene del desdoblamiento de glucosa a CO_2 y H_2O. La glucosa del torrente sanguíneo entra a las células, donde se degrada a piruvato mediante una serie de reacciones químicas. Otra fuente de glucosa intracelular y por consiguiente de piruvato, es el glucógeno, un polímero de carbohidratos muy abundante en el hígado y el músculo estriado. En presencia de la cantidad adecuada de oxígeno, el piruvato entra al ciclo del ácido cítrico y se metaboliza hasta CO_2 y H_2O a través de este ciclo y la llamada vía enzimática respiratoria. Este proceso se conoce como **glucólisis aerobia.** El metabolismo de la glucosa o del glucógeno hasta CO_2 y H_2O forma grandes cantidades de ATP a partir de ADP. Si los suministros de oxígeno son insuficientes, el piruvato formado a partir de la glucosa no entra al ciclo del ácido carboxílico, sino que se reduce a lactato. Este proceso de **glucólisis anaerobia** permite la producción neta de cantidades mucho menores de enlaces de fosfato de alta energía y no requiere la presencia de oxígeno. En la **figura 5-12** se presenta una revisión breve de las diversas reacciones implicadas en el aporte de energía al músculo estriado.

EL MECANISMO DE DEUDA DE OXÍGENO

Durante el ejercicio, los vasos sanguíneos del músculo se dilatan y el flujo sanguíneo aumenta para intensificar el suministro de oxígeno disponible. Hasta cierto punto, el aumento en el consumo de oxígeno es proporcional a la energía gastada y todas las necesidades energéticas se cubren con procesos aerobios. Sin embargo, cuando el esfuerzo muscular es muy grande, la resíntesis aerobia para recuperar las reservas energéticas no puede mantener el ritmo de su utilización. En estas condiciones, todavía se usa la fosforilcreatina para la síntesis de nuevo ATP. Además, parte de la síntesis de ATP se realiza con la energía liberada por el desdoblamiento anaerobio de glucosa a lactato. El uso de la vía anaerobia se autolimita porque a pesar de la rápida difusión del lactato al torrente sanguíneo, se acumula lo suficiente en los músculos para que al final se rebase la capacidad de los amortiguadores del tejido y se produzca un descenso del pH que inhibe las enzimas. No obstante, por periodos cortos, la presencia de una vía anaerobia para el desdoblamieto de la glucosa permite un esfuerzo muscular de mucho mayor magnitud a la que sería posible sin esta. Por ejemplo, en una carrera de 100 metros que tarda 10 segundos, 85% de la energía consumida se obtiene por vía anaerobia; en una carrera de 3.2 km que tarda 10 minutos, 20% de la energía se obtiene por un proceso anaerobio y en una carrera de distancia larga que tarda 60 minutos, solo 5% de la energía proviene del metabolismo anaerobio.

Después que termina un periodo de esfuerzo, se consume oxígeno adicional para eliminar el exceso de lactato, reponer las reservas de ATP y fosforilcreatina y restituir las pequeñas cantidades de oxígeno que se liberaron de la mioglobina. Si no se repone el ATP los músculos se tornan rígidos **(recuadro clínico 5-3)**. La cantidad de oxígeno adicional consumido es proporcional al grado en que las demandas energéticas durante el esfuerzo rebasaron la capacidad para la síntesis aerobia de reservas energéticas; es decir, la magnitud a la cual se presentó una **deuda de oxígeno**. Esta deuda se mide en forma experimental mediante la cuantificación del consumo de O_2 después del ejercicio hasta que se llega a un consumo basal constante, luego se resta el consumo basal del total. La cantidad de esta deuda puede ser seis veces el consumo basal de oxígeno, lo cual indica que el sujeto es capaz de realizar un esfuerzo seis veces mayor del que habría sido posible sin dicha deuda.

PRODUCCIÓN DE CALOR EN EL MÚSCULO

Desde el punto de vista termodinámico, la energía suministrada al músculo debe ser igual al gasto energético. El gasto energético se muestra en el trabajo muscular, en los enlaces de fosfato de alta energía formados para uso posterior y en calor. La eficiencia mecánica general del músculo estriado (trabajo realizado/gasto energético total) varía hasta 50% cuando se levanta un peso durante la contracción isotónica y es de 0% en la contracción isométrica. El almacenamiento de energía en los enlaces de fosfato es un factor menor.

Energía en el enlace de fosfato:

$$ATP + H_2O \rightarrow ADP + H_3PO_4 + 7.3\ kcal$$

"Almacenamiento" de ATP en el músculo por medio de la creatina:

$$Fosforilcreatina + ADP \rightleftharpoons Creatinina + ATP$$

Vía anaeróbica:

$$Glucosa + 2\ ATP \longrightarrow 2\ ácido\ láctico + 4\ ATP$$

(o glucógeno + 1 ATP)

Vía aeróbica:

$$Glucosa + 2\ ATP \longrightarrow 6\ CO_2 + 6\ H_2O + 40\ ATP$$

(o glucógeno + 1 ATP)

$$FFA \longrightarrow CO_2 + H_2O + ATP$$

FIGURA 5-12 **Recambio de ATP en los miocitos.** Se muestra la energía liberada por hidrólisis de 1 mol de ATP y las reacciones encargadas de la nueva síntesis de esta sustancia. La cantidad de ATP formada por mol de ácido graso libre (FFA) oxidado es grande, pero varía con el tamaño de los ácidos grasos en cuestión. Por ejemplo, la oxidación completa de 1 mol de ácido palmítico genera 140 mol de ATP.

RECUADRO CLÍNICO 5-3

Rigidez muscular

Cuando las fibras musculares agotan por completo el ATP y la fosforilcreatina, desarrollan un estado de rigidez llamado rigidez muscular. Cuando esto ocurre después de la muerte, la condición se denomina **rigidez cadavérica**. En la rigidez, casi todas las cabezas de miosina se unen con la actina, pero en forma anormal, fija y resistente. Los músculos eficazmente quedan "inmovilizados" y son muy rígidos al tacto.

Por consiguiente, la producción de calor es considerable. El calor que se produce en el músculo puede medirse de manera exacta con termopares adecuados.

El **calor de reposo**, calor que se emite en estado de reposo, es la manifestación externa de procesos metabólicos basales. El calor producido en exceso al de reposo durante la contracción se denomina **calor inicial**. Está constituido por el **calor de activación**, el calor que el músculo produce siempre que se contrae y el **calor de acortamiento**, que es proporcional a la distancia que el músculo se acorta. Parece que el calor de acortamiento se debe a algún cambio en la estructura del músculo durante el acortamiento.

Después de la contracción, la producción de calor por arriba del calor de reposo continúa hasta por 30 minutos. Este **calor de recuperación** es el que se libera por procesos metabólicos que regresan al músculo a su estado previo a la contracción. El calor de recuperación del músculo es casi igual al calor inicial; o sea, el calor producido durante la recuperación es igual al producido durante la contracción.

Si un músculo que se contrajo en forma isotónica regresa a su longitud original, se produce calor adicional al calor de recuperación (**calor de relajación**). Debe realizarse un trabajo externo en el músculo para regresarlo a su longitud previa y el calor de relajación es una manifestación de este trabajo.

PROPIEDADES DEL MÚSCULO ESTRIADO EN EL ORGANISMO INTACTO

LA UNIDAD MOTORA

La inervación de sus fibras es de suma importancia en la función de los músculos **(recuadro clínico 5-4)**. Como los axones de las neuronas motoras espinales que inervan al músculo estriado se ramifican para llegar a varias fibras musculares, la cantidad más pequeña de músculo que puede contraerse como respuesta a la excitación de una sola neurona motora no es una fibra muscular, sino todas las fibras inervadas por la neurona. Cada neurona motora individual y las fibras musculares a las que inerva constituyen una **unidad motora**. El número de fibras musculares en una unidad motora es variable. En músculos como los de la mano y los encargados del movimiento del ojo (es decir, músculos que realizan movimiento fino, graduado y preciso), cada unidad motora inerva muy pocas (entre tres y seis) fibras musculares. Por otro lado, puede haber hasta 600 fibras musculares por unidad motora en los músculos de la pierna humana. El grupo de fibras musculares que contribuye a una unidad motora puede estar entremezclado en un músculo. Esto significa que aunque se contraen como unidad, no siempre son fibras "vecinas" dentro del músculo.

Cada neurona motora espinal inerva solo un tipo de fibra muscular, por lo que las fibras musculares de una unidad motora son del mismo tipo. Con base en el tipo de fibra muscular que inervan y por tanto, con base en la duración de su contracción de sacudida, las unidades motoras se dividen en unidades S (lentas), FR (rápidas y resistentes a la fatiga) y FF (rápidas y susceptibles a la fatiga). Resulta interesante que también existe una gradación de inervación de estas fibras, las fibras S tienden a tener un índice de inervación bajo (o sea, unidades pequeñas) y las fibras FF tienden a tener un índice de inervación alto (o sea, unidades grandes). El reclutamiento de unidades motoras durante la contracción muscular no es aleatorio, sino que sigue un esquema general, el **principio del tamaño**. En general, una acción muscular específica se desarrolla primero por la incorporación de unidades motoras S que se contraen despacio para producir una contracción controlada. Después se incluyen las unidades motoras FR, lo que produce una respuesta más potente en un tiempo corto. Al final se incorporan las unidades FF para las tareas más demandantes. Por ejemplo, en los músculos de la pierna las unidades pequeñas y lentas se reclutan primero para ponerse de pie. Conforme se inicia el movimiento de la marcha, aumenta la incorporación de unidades FR. Cuando este movimiento se convierte en carrera o salto, se agregan las unidades FF. Por supuesto que el reclutamiento de fibras se superpone, pero en general se cumple con este principio.

Las diferencias entre los tipos de unidades musculares no son inherentes a la actividad, sino que están determinadas, entre otras cosas, a ella. Cuando se corta el nervio de un músculo lento y el nervio de un músculo rápido se une al extremo seccionado, el nervio rápido crece e inerva al músculo que antes era lento. El resultado es que el músculo se vuelve rápido, se producen los cambios correspondientes en sus isoformas de proteínas musculares y en la actividad de la ATPasa de miosina. Este cambio se debe a variaciones en el patrón de actividad del músculo; en experimentos de estimulación pueden inducirse cambios en la expresión de los genes MHC y por consiguiente en las isoformas MHC, con variaciones en el patrón de la actividad eléctrica empleada para estimular al músculo. Lo que ocurre con más frecuencia es que las fibras musculares se alteren por la modificación en la actividad iniciada con el ejercicio (o la falta del mismo). El aumento de la actividad produce hipertrofia de las células musculares, lo cual permite aumentar la fuerza contráctil. Las fibras de tipo IIA y IIB son las más susceptibles a estos cambios. Otra opción es que la inactividad produzca atrofia de células musculares y pérdida de la fuerza contráctil. Las fibras tipo I, es decir, las que se usan más a menudo, son las más susceptibles a estos cambios.

RECUADRO CLÍNICO 5-4

Desnervación muscular

En el animal o ser humano intactos, el músculo estriado saludable no se contrae, excepto como respuesta a la estimulación de su nervio motor. La destrucción de este nervio causa atrofia muscular; también produce excitabilidad anormal del músculo y aumenta su sensibilidad a la acetilcolina circulante (**hipersensibilidad por desnervación**, véase cap. 6). Aparecen contracciones finas e irregulares de las fibras individuales (**fibrilaciones**). Este es el cuadro básico de una **lesión de neurona motora inferior**. Si el nervio motor se regenera, las fibrilaciones desaparecen. Por lo general, las contracciones no son visibles a simple vista y no deben confundirse con las **fasciculaciones**, que son contracciones espasmódicas visibles de grupos de fibras musculares que ocurren como resultado de la descarga patológica de las neuronas motoras espinales.

ELECTROMIOGRAFÍA

La activación de las unidades motoras puede estudiarse mediante electromiografía, el proceso de registrar la actividad eléctrica del músculo. Lo anterior se puede realizar en humanos no anestesiados y para ello se utilizan pequeños discos metálicos en la piel sobre el músculo, que actúan como electrodos de "captación" o por el empleo de electrodos de aguja o hilos de alambre introducidos en el músculo. El registro que se obtiene con los electrodos comentados es el **electromiograma (EMG)**. Con cualquiera de los dos tipos de dispositivos es posible captar la actividad de fibras musculares aisladas. El EMG medido capta la diferencia de potencial entre los dos electrodos, la cual se altera con la activación de los músculos que están entre los electrodos. La **figura 5-13** muestra un EMG típico.

La electromiografía ha demostrado que existe poca o ninguna actividad espontánea en los músculos estriados de personas sanas en reposo. Con la actividad voluntaria mínima se descargan unas cuantas unidades motoras y con el aumento del esfuerzo voluntario cada vez más fibras participan para vigilar el **reclutamiento de las unidades motoras.** Por tanto, la gradación de la respuesta muscular en parte es una función del número de unidades motoras activadas. Además, también influye la frecuencia de descarga en las fibras nerviosas individuales, la tensión desarrollada durante una contracción tetánica es mayor que durante sacudidas individuales. La longitud del músculo es otro factor. Por último, las unidades motoras disparan en forma asincrónica, esto es, desfasadas unas de otras. Este disparo asincrónico hace que las respuestas de la fibra muscular individual se fusionen en una contracción leve del músculo completo. En resumen, los EMG pueden usarse para vigilar en forma rápida (y muy general) la actividad eléctrica anormal relacionada con las respuestas musculares.

LA FUERZA DEL MÚSCULO ESTRIADO

El músculo estriado humano puede ejercer 3 a 4 kg de tensión por cm^2 de área transversal. Esta cifra es semejante a la obtenida en diversos estudios animales y parece ser constante entre las especies de mamíferos. Como muchos de los músculos de los humanos tienen un área grande al corte transversal, la tensión que pueden desarrollar es muy grande. Por ejemplo, el gastrocnemio no solo soporta el peso de todo el cuerpo durante el ascenso, sino que resiste una fuerza varias veces más grande cuando el pie golpea el suelo durante la carrera o el salto. Un ejemplo aún más impresionante es el músculo glúteo mayor, que puede ejercer una tensión de 1200 kg. La tensión total que podría desarrollarse si todos los músculos del cuerpo de un varón adulto jalaran juntos es de casi 22 000 kg (casi 25 toneladas).

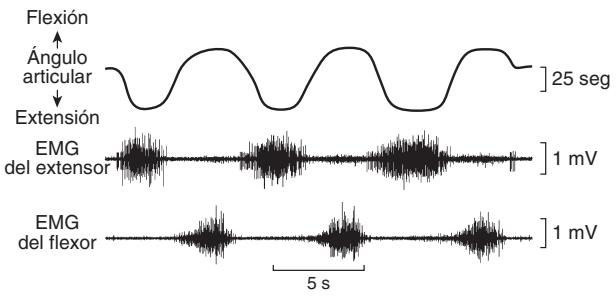


FIGURA 5-13 Ángulo articular relativo y trazos electromiográficos de los músculos extensor y flexor largo del pulgar durante la flexión y la extensión alternas de la articulación distal del pulgar. Los dos músculos recién mencionados extienden y flexionan, respectivamente, la articulación distal del pulgar. El ángulo articular distal del pulgar (trazo superior) se superpone a los dos trazos de los dos músculos mencionados (extensor) (trazo medio) y flexor (trazo inferior) del electromiograma. Se destacan los perfiles alternados de activación y reposo conforme se utiliza un músculo para la extensión y el otro, para la flexión. (Reproducido con autorización de Andrew J. Fuglevand).

MECÁNICA CORPORAL

Por lo general, los movimientos corporales están organizados de tal manera que aprovechan al máximo los principios fisiológicos delineados antes. Por ejemplo, las inserciones musculares en el cuerpo son tales que muchos de ellos están normalmente en su longitud de reposo, o cerca de ella, cuando empiezan a contraerse. En los músculos que se extienden sobre más de una articulación, el movimiento en una de ellas podría compensar el movimiento en la otra, de manera que haya relativamente poco acortamiento del músculo durante la contracción. Las contracciones casi isométricas de este tipo permiten desarrollar la tensión máxima por contracción. Los músculos de la corva se extienden desde la pelvis, sobre la articulación de la cadera y la articulación de la rodilla hasta la tibia y el peroné. La contracción de la corva produce la flexión de la pierna sobre el muslo. Si el muslo se flexiona sobre la pelvis al mismo tiempo, el alargamiento de los músculos de la corva sobre la cadera tiende a compensar el acortamiento sobre la articulación de la rodilla. En el curso de varias actividades, el cuerpo se mueve de manera que pueda aprovechar esto. Factores como el momento y el equilibrio se integran al movimiento corporal en formas que hacen posible el movimiento máximo con el esfuerzo muscular mínimo. Un efecto neto es que la carga aplicada a los tendones y huesos rara vez es mayor de 50% de su punto de rotura, lo que los protege del daño.

Al caminar, cada extremidad pasa en forma rítmica por una fase de soporte o postura cuando el pie está en el piso y una fase de balanceo cuando el pie está separado del suelo. Las fases de soporte de ambas piernas se superponen, por lo que existen dos periodos de doble soporte en cada ciclo. Existe un brote breve de actividad en los flexores de la pierna al principio de cada paso y luego la pierna se inclina hacia adelante con una contracción muscular un poco más activa. Por tanto, los músculos sólo están activos durante una fracción de cada paso y caminar por periodos prolongados causa relativamente poca fatiga.

Un adulto joven que camine a un paso cómodo se mueve a una velocidad aproximada de 80 m/min y genera un gasto de potencia de 150 a 175 W por paso. Se pidió a un grupo de adultos que caminara a su velocidad más cómoda y eligió una velocidad cercana a 80 m/min, se encontró que elegían la velocidad a la que su gasto energético era mínimo. Caminar a mayor o menor velocidad requirió más energía.

MORFOLOGÍA DEL MÚSCULO CARDIACO

Las estriaciones del músculo cardiaco son similares a las del músculo estriado, cuenta con líneas Z. Hay grandes cantidades de mitocondrias alargadas en contacto estrecho con las fibrillas musculares.

Las fibras musculares se ramifican e intercalan, pero cada una es una unidad completa rodeada por una membrana celular. En el sitio en el que una membrana celular entra en contacto con otra, las membranas de ambas fibras corren paralelas entre sí mediante una extensa serie de pliegues. Estas áreas, que siempre se presentan en las líneas Z, se llaman **discos intercalados** (fig. 5-14). Establecen una unión fuerte entre las fibras, mantienen la cohesión entre células, por lo que el impulso de una célula contráctil puede transmitirse a lo largo de su eje a la siguiente. A los lados de las fibras musculares, junto a los discos, las membranas celulares de las fibras adyacentes se fusionan por segmentos considerables y forman uniones comunicantes. Estas uniones proporcionan puentes de baja resistencia para la diseminación de la excitación de una fibra a otra. Permiten al músculo cardiaco funcionar como si fuera un sincitio, aunque no existen puentes protoplásmicos entre las células. El sistema T en el músculo cardiaco se localiza en las líneas Z y no en la unión A-I, lugar donde se sitúa en el músculo estriado de los mamíferos.

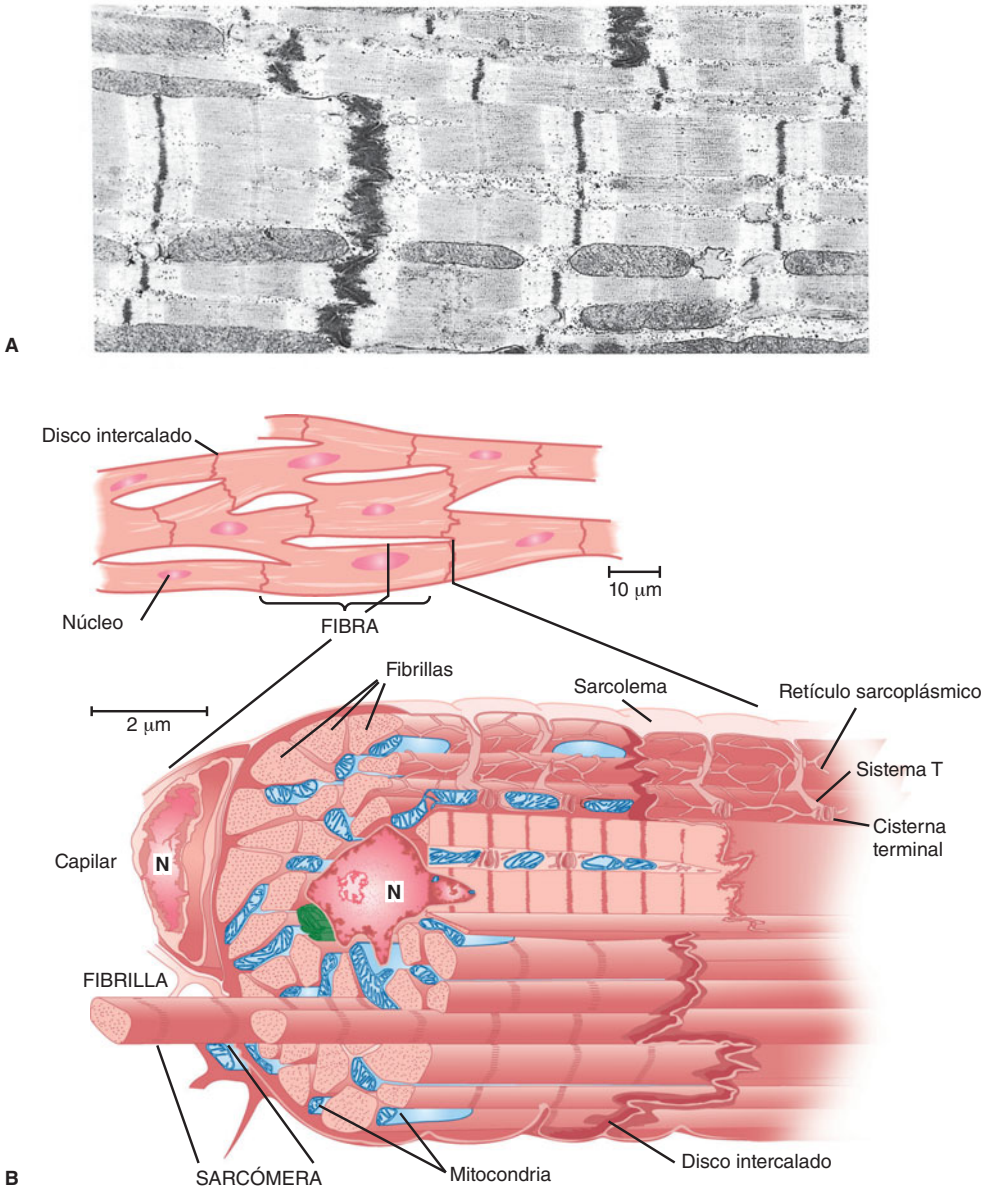


FIGURA 5-14 Músculo cardiaco. A) Micrografía electrónica del músculo cardiaco. Nótese la similitud de las regiones A-I que se ven en la micrografía electrónica del músculo estriado de la figura 5-2. Las líneas gruesas de bordes difusos son discos intercalados y funcionan en forma similar a las líneas Z, pero se encuentran en las membranas celulares (× 12 000). (Reproducido con autorización a partir de Bloom W, Fawcett DW: *A textbook of Histology*, 10th ed. Saunders, 1975.) **B)** Interpretación artística del músculo cardiaco como se ve al microscopio óptico (arriba) y al microscopio electrónico (abajo). Nótese de nuevo la similitud con la estructura del músculo estriado. N, núcleo. (Reproducido con autorización a partir de Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. N Engl J Med, 1967Oct 12;277(1S):794-800.)

PROPIEDADES ELÉCTRICAS

POTENCIALES DE MEMBRANA EN REPOSO Y EN ACCIÓN

El potencial de membrana en reposo de las células musculares cardiacas de los mamíferos es cercano a –90 mV. La estimulación produce un potencial de acción propagado que inicia la contracción. Aunque los potenciales de acción varían entre los cardiomiocitos en distintas regiones del corazón (se describe en cap. 29), puede usarse el potencial de acción de un cardiomiocito ventricular típico como ejemplo (fig. 5-15). La despolarización procede con rapidez y se sobrepasa el potencial cero, como en el músculo estriado y el nervio, pero luego sigue una meseta antes de que el potencial de membrana regrese al punto basal. En los corazones de mamíferos, la despolarización dura cerca de 2 ms, pero la fase de meseta y repolarización dura 200 ms o más. Por tanto, la repolarización no está completa hasta que ya pasó la mitad de la contracción.

Como en otros tejidos excitables, los cambios en la concentración externa de K^+ afectan el potencial de membrana en reposo del músculo cardiaco, mientras que los cambios en la concentración interna de Na^+ afectan la magnitud del potencial de acción. La despolarización rápida inicial y el hecho de sobrepasar el punto basal (fase 0) se deben a la abertura de los conductos de Na^+ activados por voltaje, similar a la que ocurre en el nervio y en el músculo estriado (fig. 5-16). La repolarización rápida inicial (fase 1) se debe al cierre de los conductos de Na^+ y la abertura de un tipo de conducto de K^+. La meseta prolongada subsiguiente (fase 2) se debe a una abertura más lenta, pero prolongada, de los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje. La repolarización final (fase 3) hasta llegar al potencial de membrana en reposo (fase 4) se debe al cierre de los conductos de Ca^{2+} y al aumento lento y tardío de la salida de K^+ a través de varios tipos de conductos de K^+. Los miocitos cardiacos contienen al menos dos tipos de conductos de Ca^{2+} (tipos T y L), pero la corriente de calcio se debe sobre todo a la abertura de los conductos de Ca^{2+} más lentos, tipo L. Las mutaciones o la disfunción de cualquiera de estos canales originan anormalidades graves del corazón (por ejemplo, las señaladas en el recuadro clínico 5-5).

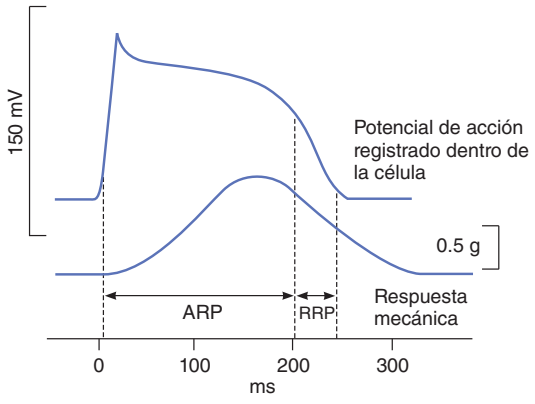


FIGURA 5-15 Comparación de los potenciales de acción y la respuesta contráctil de una fibra muscular cardiaca de mamífero en una célula ventricular típica. En el trazo superior, el registro intracelular del potencial de acción muestra la despolarización rápida y recuperación prolongada. En el trazo inferior, la respuesta mecánica se equipara con las actividades eléctricas extracelular e intracelular. Nótese que en el periodo refractario absoluto (ARP), no puede excitarse el miocito cardiaco, mientras que en el periodo refractario relativo (RRP) puede haber una excitación mínima.

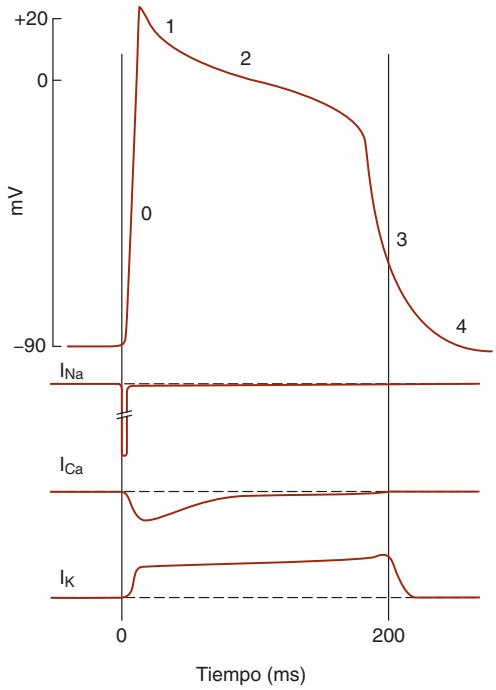


FIGURA 5-16 Disección del potencial de acción cardiaco. Arriba: el potencial de acción de una fibra muscular cardiaca puede dividirse en varias fases: 0, despolarización; 1, repolarización rápida inicial; 2, fase de meseta; 3, repolarización rápida tardía; 4, basal. **Abajo:** resumen esquemático de las corrientes de Na^+, Ca^{2+} y K^+ acumulativo durante el potencial de acción. Como en la convención, las corrientes hacia el interior son descendentes y las corrientes de salida son ascendentes.

PROPIEDADES MECÁNICAS

RESPUESTA CONTRÁCTIL

La respuesta contráctil del músculo cardiaco comienza justo después del inicio de la despolarización y dura 1.5 veces más que el potencial de acción (fig. 5-15). La función del Ca^{2+} en el acoplamiento excitación-contracción es similar a su papel en el músculo estriado (véase antes). Sin embargo, la entrada del calcio extracelular a través de los receptores de dihidropiridina (DHPR) sensibles al voltaje en el sistema T es lo que desencadena la liberación de calcio inducida por calcio a través del receptor de rianodina (RyR) en el retículo sarcoplásmico. Como existe una entrada neta de Ca^{2+} durante la activación, también tienen un papel importante las ATPasas de Ca^{2+} de la membrana plasmática y el intercambiador Na^+/Ca^{2+} en la recuperación de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+}. En el recuadro clínico 5-6 se describen los efectos específicos de los fármacos que alteran en forma indirecta las concentraciones de Ca^{2+}.

Durante las fases 0 a 2 y casi la mitad de la fase 3 (hasta que el potencial de membrana llega a cerca de –50 mV durante la

RECUADRO CLÍNICO 5-5

Síndrome de QT largo

El síndrome recién mencionado (LQTS; *Long QT syndrome*) se define como la prolongación del intervalo QT observado en el electrocardiograma. El síndrome en cuestión puede hacer que los latidos sean irregulares y más adelante la persona muestre desmayos, convulsiones, paro cardiaco o incluso muera. Algunos fármacos pueden ocasionar el síndrome, pero se vincula más a menudo con mutaciones genéticas en diversos conductos iónicos expresados en el corazón. Las mutaciones en los genes del conducto de potasio regulados por voltaje y expresados en el corazón (KCNQ1 o KCNH2) comprenden la mayor parte de los casos mutacionales de LQTS (en promedio, 90%). También se han relacionado con la enfermedad las mutaciones en los conductos de sodio regulados por voltaje y expresados en el corazón (como SCN5A) los de calcio expresados en la misma víscera (como CACNA1C). El hecho de que las mutaciones de diversos conductos culminen en la prolongación del intervalo QT y más tarde trastornos anormales, es el fundamento de las intrincadas interrelaciones de los conductos en cuestión "para modelar" la respuesta eléctrica del corazón.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Es importante que las personas con el síndrome de QT largo (LQTS) eviten el consumo de fármacos que prolongan dicho intervalo o que disminuyen los niveles séricos de potasio o magnesio; es necesario corregir cualquier deficiencia de los dos iones mencionados. Las intervenciones medicamentosas en personas asintomáticas generan algunas controversias, aunque los pacientes con defectos congénitos que culminan en LQTS han sido consideradas elegibles para intervenciones, independientemente de sus síntomas. En términos generales, se han usado bloqueadores β, contra LQTS para disminuir el peligro de arritmias cardiacas. Una vez que la causa fundamental de LQTS se identifique, se podrán introducir tratamientos más específicos y eficaces.

repolarización), el músculo cardiaco no puede excitarse de nuevo, está en el **periodo refractario absoluto**. Conserva un estado refractario relativo hasta la fase 4. Por tanto, no puede ocurrir la tetania que se ve en el músculo estriado. Por supuesto que la tetani. zación del músculo cardiaco durante cualquier periodo tendría consecuencias letales; en este sentido, el hecho de que el músculo cardiaco no pueda experimentar tetania es una característica de seguridad.

ISOFORMAS

Por lo general, el músculo cardiaco es lento y tiene actividad de ATPasa relativamente baja. Sus fibras dependen del metabolismo oxidativo y por tanto, del suministro continuo de oxígeno. El

RECUADRO CLÍNICO 5-6

Digitálicos y contracción cardiaca

La ouabaína y otros digitálicos se usan a menudo para tratar la insuficiencia cardiaca. Estos fármacos tienen el efecto de aumentar la fuerza de las contracciones cardiacas. Aunque existe discusión sobre los mecanismos completos, una hipótesis de trabajo se basa en la capacidad de estos compuestos para inhibir la Na, K ATPasa en las membranas celulares de los cardiomiocitos. El bloqueo de esta enzima produciría un aumento en la concentración intracelular de Na^+. Este incremento disminuiría la entrada de Na^+ y por tanto, la salida de Ca^{2+} a través de un transportador antiparalelo que intercambia Na^+-Ca^{2+} durante el periodo de recuperación de Ca^{2+}. A su vez, el aumento resultante en la concentración intracelular de Ca^{2+} intensifica la fuerza de contracción del músculo cardiaco. Con este mecanismo en mente, estos fármacos también pueden ser muy tóxicos. La inhibición excesiva de la Na, K ATPasa daría lugar a una célula despolarizada que podría disminuir la velocidad de conducción e incluso, inducir la activación espontánea. Otra posibilidad es que la concentración excesiva de Ca^{2+} podría tener efectos adversos en la fisiología del cardiomiocito.

corazón humano contiene ambas isoformas de la cadena pesada de miosina (MHC α y β). MHC β tiene menor actividad de ATPasa de miosina que MHC α. Ambas están presentes en las aurículas, con predomino de la isoforma α, mientras que la isoforma β prevalece en el ventrículo. Las diferencias espaciales en la expresión contribuyen a la contracción bien coordinada del corazón.

CORRELACIÓN ENTRE LA LONGITUD Y LA TENSIÓN DE LA FIBRA MUSCULAR

La relación entre la longitud inicial de la fibra muscular y la tensión total en el músculo cardiaco es similar a la del músculo estriado; existe una longitud de reposo en la que se desarrolla la tensión máxima con la estimulación. En el cuerpo, la longitud inicial de las fibras depende del grado de llenado diastólico del corazón y la presión desarrollada en el ventrículo es proporcional al volumen ventricular al final de la fase de llenado (**ley de Starling del corazón**). La tensión desarrollada **(fig. 5-17)** aumenta conforme se eleva el volumen diastólico hasta que llega a un máximo, luego tiende a disminuir. Sin embargo, a diferencia del músculo estriado, el descenso en la tensión desarrollada con el estiramiento marcado no se debe a la disminución en el número de puentes cruzados entre actina y miosina, ya que incluso los corazones con dilatación grave no se estiran a este grado. El descenso se debe al inicio de la rotura de las fibras miocárdicas.

La fuerza de contracción del músculo cardiaco también puede aumentar con las catecolaminas y este incremento ocurre sin un cambio en la longitud muscular. Este efecto inotrópico positivo de las catecolaminas está mediado por los receptores adrenérgicos β_1, AMP cíclico y sus efectos en la homeostasis del Ca^{2+}. El corazón también contiene receptores adrenérgicos β_2 no inervados, los cuales también actúan mediante el AMP cíclico, pero su efecto inotrópico

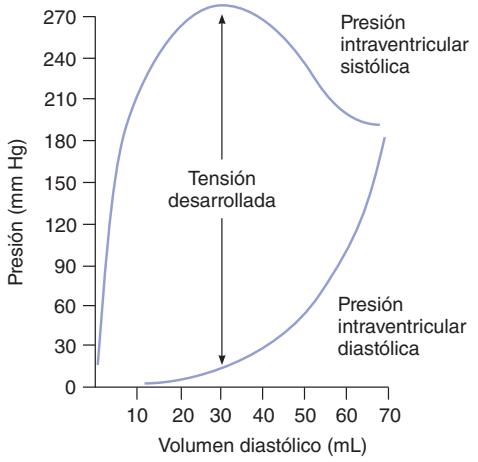


FIGURA 5-17 Relación longitud-tensión para el músculo cardiaco. La comparación de la presión intraventricular sistólica (trazo superior) y la presión intraventricular diastólica (trazo inferior) muestra la tensión desarrollada en el cardiomiocito. Los valores mostrados son para el corazón canino.

es menor y alcanza su nivel máximo en las aurículas. El AMP cíclico activa a la proteína cinasa A y esto conduce a la fosforilación de los conductos de Ca^{2+} dependientes de voltaje, lo que hace que pasen más tiempo abiertos. El AMP cíclico además aumenta el transporte activo de Ca^{2+} al retículo sarcoplásmico, lo que acelera la relajación y por consiguiente, acorta la sístole. Esto es importante cuando la frecuencia cardiaca aumenta porque permite el llenado diastólico adecuado (véase cap. 30).

METABOLISMO

Los corazones de los mamíferos tienen una irrigación sanguínea abundante, muchas mitocondrias y un alto contenido de mioglobina, un pigmento muscular que funciona como mecanismo de almacenamiento de oxígeno. En condiciones normales, menos de 1% de la energía total liberada proviene del metabolismo anaerobio. Durante la hipoxia, esta cifra puede aumentar a casi 10%, pero en condiciones totalmente anaerobias, la energía liberada es insuficiente para sostener las contracciones ventriculares. En condiciones basales, 35% de las necesidades calóricas del corazón humano se cubren con carbohidratos; 5% con cetonas y aminoácidos y 60% por grasa. Sin embargo, las proporciones de los sustratos utilizados varían mucho según el estado nutricional. Después de ingerir grandes cantidades de glucosa, se usan más lactato y piruvato; durante la inanición prolongada se usa más grasa. En condiciones normales, los ácidos grasos libres circulantes representan casi 50% de los lípidos utilizados. En los diabéticos no tratados, la utilización de carbohidratos en el músculo cardiaco se reduce y aumenta la de grasa.

MORFOLOGÍA DEL MÚSCULO LISO

Desde el punto de vista anatómico, el músculo liso se distingue del músculo estriado y del cardiaco porque carece de estriaciones visibles. Tiene actina y miosina II y se deslizan una sobre otra para producir la contracción. Sin embargo, no están dispuestas en patrones regulares, como en el músculo estriado o el cardiaco, por lo que no existen estriaciones. En lugar de líneas Z, existen **cuerpos densos** en el citoplasma y unidos a la membrana celular y están unidos a los filamentos de actina mediante actinina α. El músculo liso también contiene tropomiosina, pero al parecer no cuenta con troponina. Las isoformas de actina y miosina difieren de las del músculo estriado. Las células tienen retículo sarcoplásmico, pero es menos extenso que el del músculo estriado o el cardiaco. En general, el músculo liso contiene pocas mitocondrias y dependen en gran medida de la glucólisis para cubrir sus necesidades metabólicas.

TIPOS

Existe una variación considerable en la estructura y función del músculo liso en distintas partes del cuerpo. En general, el músculo liso puede dividirse en **músculo liso unitario** (o **visceral**) y **músculo liso multiunitario**. El músculo liso unitario se dispone en grandes láminas, tiene muchas conexiones de baja resistencia por uniones comunicantes entre las células musculares individuales y funciona como sincitio. El músculo liso unitario se encuentra sobre todo en las paredes de las vísceras huecas. Los ejemplos incluyen la musculatura del intestino, útero y ureteros. El músculo liso multiunitario está compuesto por unidades individuales con pocas (o ninguna) uniones comunicantes. Se encuentra en estructuras como el iris del ojo, en el que hay contracciones finas y graduadas. No está bajo control voluntario, pero tiene muchas similitudes funcionales con el músculo estriado. Cada célula muscular lisa multiunitaria tiene terminaciones de fibras nerviosas *interpuestas*, pero en el músculo liso unitario hay uniones interpuestas con menos células, la excitación se disemina a otras células por uniones comunicantes. Además, estas células responden a hormonas y otras sustancias circulantes. Las paredes de los vasos sanguíneos tienen músculo liso unitario y multiunitario.

ACTIVIDAD ELÉCTRICA Y MECÁNICA

El músculo liso unitario se caracteriza por la inestabilidad de su potencial de membrana y por el hecho de mostrar contracciones irregulares continuas independientes de su inervación. Este estado sostenido de contracción parcial se llama tono. El potencial de membrana no tiene un valor de reposo real, es relativamente bajo cuando el tejido está activo y más alto cuando está inhibido, pero en periodos de relativa quiescencia, los valores del potencial de reposo están entre –20 y –65 mV. Las células de músculo liso pueden presentar actividad eléctrica divergente (p. ej., **fig. 5-18**). Hay fluctuaciones lentas con ondas sinusoidales de unos cuantos milivoltios de magnitud y espigas que a veces rebasan la línea de potencial cero y a veces no. En muchos tejidos, las espigas tienen una duración aproximada de 50 ms, mientras que en otros los potenciales de acción tienen una meseta prolongada durante la repolarización, como los potenciales de acción del músculo cardiaco. Como en los otros tipos de músculo, existen contribuciones significativas de los conductos de K^+, Na^+ y Ca^{2+}, así como de la Na, K ATPasa a la actividad eléctrica. Sin embargo, la discusión de las contribuciones a los tipos individuales del músculo liso rebasa el alcance de este texto.

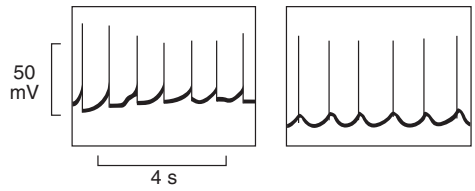


FIGURA 5-18 Actividad eléctrica de células individuales de músculo liso en las tenias del colon del cobayo. Izquierda: actividad similar a marcapaso con disparo de espigas en cada pico. **Derecha:** fluctuación sinusoidal del potencial de membrana con el disparo en la fase ascendente de cada onda. En otras fibras, las espigas pueden presentar en la fase descendente de las fluctuaciones sinusoidales y puede haber mezclas de potenciales sinusoidales y marcapaso en la misma fibra.

A causa de la actividad continua, es difícil estudiar la relación entre los fenómenos eléctricos y mecánicos en el músculo liso multiunitario, pero en algunas preparaciones relativamente inactivas puede generarse una sola espiga. En tales preparaciones, el acoplamiento de excitación-contracción en el músculo liso unitario puede ocurrir hasta con un retraso de 500 ms. Por tanto, es un proceso muy lento en comparación con el del músculo estriado y el cardiaco, en los que el tiempo desde el principio de la despolarización hasta el inicio de la contracción es menor de 10 ms. A diferencia del músculo liso unitario, el músculo liso multiunitario no es un sincitio y la contracción no se disemina ampliamente en él. Por esto, las contracciones del músculo liso multiunitario son más finas, localizadas y aisladas que las del músculo liso unitario.

BASES MOLECULARES DE LA CONTRACCIÓN

Como en el músculo estriado y cardiaco, el Ca^{2+} tiene un papel prominente en el inicio de la contracción del músculo liso. Sin embargo, la fuente del aumento de Ca^{2+} puede ser muy diferente en el músculo liso unitario. Según el estímulo activador, el aumento de Ca^{2+} puede ser resultado del ingreso por los conductos de la membrana plasmática activados por voltaje o por ligando, de la salida de reservas intracelulares mediante el receptor de rianodina (RyR), salida de las reservas intracelulares mediante el conducto de Ca^{2+} **receptor de trifosfato de inositol (IP_3R)** o de una combinación de estos conductos. Además, la falta de troponina en el músculo liso impide la activación de Ca^{2+} mediante la unión con troponina. En lugar de eso, la miosina del músculo liso debe fosforilarse para la activación de la ATPasa de miosina. La fosforilación y desfosforilación de la miosina también ocurren en el músculo estriado, pero la fosforilación no es necesaria para la activación de la ATPasa. En el músculo liso, el Ca^{2+} se une con calmodulina y el complejo resultante activa la **cinasa de la cadena ligera de miosina dependiente de calmodulina**. Esta enzima cataliza la fosforilación de la cadena ligera de la miosina en la serina de la posición 19. La fosforilación aumenta la actividad de la ATPasa.

La miosina se desfosforila por acción de la **fosfatasa de la cadena ligera de miosina** en la célula. Sin embargo, la desfosforilación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina no siempre conduce a la relajación del músculo liso. Hay varios mecanismos implicados. Parece que uno es un mecanismo de puente con pestillo mediante el cual los puentes cruzados de la miosina permanecen unidos con la actina durante cierto tiempo después del descenso en la concentración citoplásmica de Ca^{2+}. Esto produce contracción sostenida con poco gasto de energía, lo cual es muy importante en el músculo liso vascular. Se supone que la relajación del músculo ocurre cuando el complejo Ca^{2+}-calmodulina finalmente se disocia o cuando otros mecanismos entran en juego. Los fenómenos que conducen a la contracción y relajación del músculo liso unitario se resumen en la figura 5-19. En general, los fenómenos en el músculo liso multiunitario son similares.

El músculo liso unitario es único porque, a diferencia de otros tipos de músculo, se contrae cuando se estira en ausencia de cualquier inervación extrínseca. El estiramiento va seguido por un descenso en el potencial de membrana, aumento en la frecuencia de las espigas y aumento general en el tono.

Si se agregan adrenalina o noradrenalina a una preparación de músculo liso intestinal dispuesto para registrar los potenciales intracelulares *in vitro*, el potencial de membrana casi siempre aumenta, la frecuencia de las espigas disminuye y el músculo se relaja (fig. 5-20). La noradrenalina es el mediador químico liberado en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas y la estimulación de los nervios noradrenérgicos de la preparación produce potenciales inhibidores. La acetilcolina tiene un efecto contrario al de la noradrenalina en el potencial de membrana y la actividad contráctil del músculo liso. Si se agrega acetilcolina al líquido en el cual se sumerge una

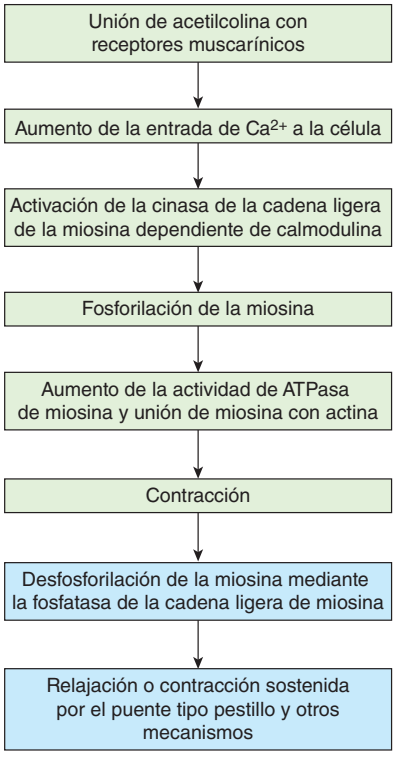


FIGURA 5-19 Secuencia de fenómenos en la contracción y relajación del músculo liso. El diagrama de flujo ilustra muchos de los cambios moleculares que ocurren desde el inicio de la contracción hasta la relajación. Nótense las diferencias distintivas con la excitación del músculo estriado y el cardiaco.

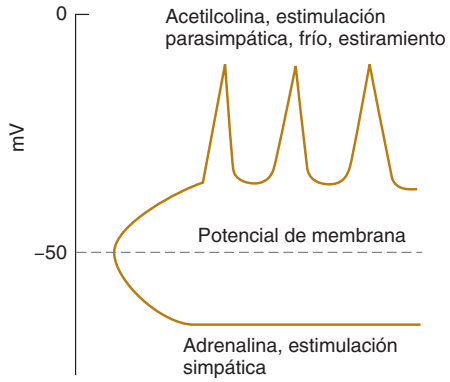


FIGURA 5-20 Efectos de diversos agentes sobre el potencial de membrana del músculo liso intestinal. Los fármacos y hormonas alteran la activación de los potenciales de acción del músculo liso mediante la elevación (trazo superior) o descenso (trazo inferior) del potencial de membrana de reposo.

preparación de músculo liso *in vitro*, el potencial de membrana disminuye y las espigas se vuelven más frecuentes. El músculo mantiene mayor actividad, con aumento en la tensión tónica y el número de contracciones rítmicas. El efecto está mediado por la fosfolipasa C, la cual produce IP_3 y permite la liberación de Ca^{2+} mediante los receptores IP_3. En el animal intacto, la estimulación de los nervios colinérgicos induce liberación de acetilcolina, potenciales excitadores y aumento de las contracciones intestinales.

Al igual que el músculo liso unitario, el multiunitario es muy sensible a las sustancias químicas circulantes y en condiciones normales se activa por mediadores químicos (acetilcolina y noradrenalina) que se liberan en las terminaciones de sus nervios motores. En particular, la noradrenalina tiende a persistir en el músculo y a causar activaciones repetidas del músculo después de un solo estímulo, en lugar de un solo potencial de acción. Por tanto, la respuesta contráctil producida casi siempre es una tetania irregular y no una sacudida individual. Cuando se obtiene una respuesta de sacudida única, se parece a la contracción de sacudida del músculo estriado, salvo que su duración es 10 veces mayor.

RELAJACIÓN

Además de los mecanismos celulares que aumentan la contracción del músculo liso, existen mecanismos celulares que conducen a su relajación (recuadro clínico 5-7). Esto adquiere importancia especial en el músculo liso que rodea a los vasos sanguíneos para aumentar el flujo sanguíneo. Desde hace tiempo se sabe que las células endoteliales que recubren el interior de los vasos sanguíneos pueden liberar una sustancia que relaja el músculo liso **(factor de relajación derivado del endotelio, EDRF)**. Más tarde, el EDRF se identificó como la molécula gaseosa que actúa como segundo mensajero, el **óxido nítrico (NO)**. El NO producido en las células endoteliales se difunde con libertad hacia el músculo liso para ejercer sus efectos. Una vez en el músculo, el NO activa en forma directa una guanilil ciclasa soluble para producir otra molécula que es un segundo mensajero, el **monofosfato de guanosina cíclico (cGMP)**. Esta molécula activa cinasas de proteína específicas para cGMP que influyen en los conductos iónicos, la homeostasis del Ca^{2+}, las fosfatasas o en todos ellos, lo cual induce la relajación del músculo liso (véanse caps. 7 y 32).

RECUADRO CLÍNICO 5-7

Fármacos de uso frecuente que actúan sobre el músculo liso

La excitación excesiva del músculo liso en las vías respiratorias, como la que se observa durante una crisis asmática, puede causar broncoconstricción. A menudo se usan inhaladores que emiten fármacos a las vías respiratorias de conducción para contrarrestar esta constricción del músculo liso, además de otros síntomas de las vías respiratorias asmáticas. Los efectos rápidos de los fármacos en los inhaladores se deben a la relajación del músculo liso. Los fármacos de los inhaladores con respuesta rápida (p. ej., salbutamol) a menudo se dirigen a los receptores adrenérgicos β en el músculo liso de las vías respiratorias para inducir la relajación. Aunque estos agonistas del receptor adrenérgico β dirigidos al músculo liso no corrigen todos los síntomas relacionados con asma (p. ej., inflamación y aumento de moco), tienen efecto rápido y a menudo permiten la abertura suficiente de las vías respiratorias de conducción para restaurar el flujo aéreo y así permitir el uso de otros tratamientos que reduzcan la obstrucción respiratoria.

El músculo liso también es el sitio de acción de fármacos desarrollados para aumentar el flujo sanguíneo. Como se explica a continuación, el NO es una molécula natural de señalización que relaja el músculo liso mediante el incremento de cGMP. La vía de señalización presenta regulación descendente natural por acción de la **fosfodiesterasa (PDE)**, la cual transforma al cGMP en su forma no transmisora, GMP. Los fármacos sildenafil, tadalafil y vardenafil son inhibidores específicos de la PDE V, una isoforma que se encuentra sobre todo en el músculo liso del cuerpo cavernoso del pene (véanse caps. 25 y 32). Por tanto, la administración oral de estos fármacos puede bloquear la acción de la PDE V, lo que aumenta el flujo sanguíneo en una región muy limitada del cuerpo y contrarresta la disfunción eréctil.

FUNCIÓN DE LA INERVACIÓN AL MÚSCULO LISO

Los efectos de la acetilcolina y la noradrenalina en el músculo liso unitario sirven para enfatizar dos de sus propiedades importantes: 1) su actividad espontánea en ausencia de estimulación nerviosa y 2) su sensibilidad a sustancias químicas liberadas de nervios locales o que llegan con la circulación. En los mamíferos, el músculo unitario casi siempre tiene doble inervación de ambas divisiones del sistema nervioso autónomo. La función de la inervación no es iniciar la actividad en el músculo, sino modificarla. La estimulación de una división del sistema nervioso autónomo casi siempre aumenta la actividad del músculo liso, mientras que la estimulación de la otra la disminuye. No obstante, en algunos órganos la estimulación noradrenérgica aumenta y la estimulación colinérgica disminuye la actividad del músculo liso; en otros ocurre lo contrario.

GENERACIÓN DE FUERZA Y PLASTICIDAD DEL MÚSCULO LISO

El músculo liso presenta una economía única en comparación con el músculo estriado. A pesar del contenido de miosina cercano a 20% y una diferencia de 100 veces en el uso de ATP en comparación con el músculo estriado, pueden generar fuerza similar por área transversal. Una de las compensaciones de obtener fuerza en estas condiciones es la velocidad mucho menor de las contracciones en comparación con el músculo estriado. Hay varias razones conocidas para estos cambios notorios, incluidas las isoformas únicas de miosina y las proteínas relacionadas con la contracción expresadas en el músculo liso y su regulación distintiva (descrita antes). También es probable que la arquitectura única del músculo liso y sus unidades coordinadas contribuyan a estos cambios.

Otra característica especial del músculo liso es la variabilidad de la tensión que ejerce en cualquier longitud determinada. Si un músculo liso unitario se estira, primero aumenta la tensión. Sin embargo, si el músculo se mantiene en la mayor longitud después del estiramiento, la tensión disminuye en forma gradual. A veces la tensión cae al nivel ejercido antes del estiramiento o a un nivel menor. Por consiguiente, es imposible relacionar con exactitud la longitud con la tensión desarrollada y no puede asignarse una longitud de reposo. Por tanto, en ciertas formas el músculo liso se comporta más como una masa viscosa que como un tejido de estructura rígida; esta propiedad se conoce como **plasticidad** del músculo liso.

Las consecuencias de la plasticidad pueden demostrarse en los seres humanos. Por ejemplo, la tensión ejercida por las paredes del músculo liso de la vejiga puede medirse en distintos grados de tensión conforme se introduce líquido a la vejiga a través de un catéter. Al principio, la tensión aumenta relativamente poco conforme aumenta el volumen por la plasticidad de la pared vesical. Sin embargo, al final se llega a un punto en el que la vejiga se contrae con fuerza (véase cap. 37).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Hay tres tipos principales de células musculares: estriadas, cardiacas y lisas.
- El músculo estriado es un sincitio real bajo control voluntario. Los músculos esqueléticos reciben estímulos eléctricos de las neuronas para inducir contracción: "complejo excitación-contracción". Los potenciales de acción de las células musculares se desarrollan sobre todo por la coordinación de los conductos de Na^+, K^+ y Ca^{2+}. La contracción de las células musculares esqueléticas está coordinada mediante la regulación del Ca^{2+} del sistema actina-miosina que da al músculo su patrón estriado clásico bajo el microscopio.
- Existen varios tipos diferentes de fibras musculares esqueléticas (I, IIA, IIB) con propiedades distintas en términos de conformación proteínica y generación de fuerza. Las fibras del músculo estriado se disponen en unidades motoras de fibras semejantes dentro de un músculo. Las unidades motoras del músculo estriado se reclutan con un patrón específico conforme aumenta la necesidad de más fuerza.
- El músculo cardiaco es una colección de células individuales (cardiomiocitos) vinculadas en un sincitio mediante uniones comunicantes. Las células del músculo cardiaco también experimentan excitación-contracción. Las células del marcapaso cardiaco pueden iniciar potenciales de acción propagados. Las células musculares cardiacas también tienen un sistema estriado de actina-miosina que produce la contracción.
- El músculo liso está conformado por células individuales que están bajo control principalmente del sistema nervioso autónomo.
- Hay dos categorías amplias de células musculares lisas: unitarias y multiunitarias. La contracción del músculo liso unitario está sincronizada por uniones comunicantes para coordinar la contracción de muchas células. La contracción del músculo liso unitario está coordinada por unidades motoras, con similitud funcional al músculo estriado.
- Las células musculares lisas se contraen mediante un sistema de actina-miosina, pero no tienen estriaciones bien organizadas. A diferencia del músculo estriado y cardiaco, la regulación de la contracción por Ca^{2+} se debe sobre todo a reacciones de fosforilación y desfosforilación.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. El potencial de acción del músculo estriado:
   A. tiene una fase de meseta prolongada
   B. se disemina a todas las partes del músculo mediante los túbulos T
   C. induce la captación inmediata de Ca^{2+} hacia los sacos laterales del retículo sarcoplásmico
   D. es más prolongado que el potencial de acción del músculo cardiaco
   E. no es esencial para la contracción.
2. Las funciones de la tropomiosina en el músculo estriado incluyen:
   A. deslizamiento sobre la actina para producir acortamiento
   B. liberación de Ca^{2+} después del inicio de la contracción
   C. unión con miosina durante la contracción
   D. acción como "proteína de relajación" en reposo porque cubre los sitios en los que la miosina se une con la actina
   E. generación de ATP, que pasa al mecanismo contráctil.
3. Los puentes cruzados de la sarcómera en el músculo estriado están conformados por:
   A. actina
   B. miosina
   C. troponina
   D. tropomiosina
   E. mielina.
4. La respuesta contráctil del músculo estriado:
   A. inicia después que termina el potencial de acción
   B. no dura tanto como el potencial de acción
   C. produce más tensión cuando el músculo se contrae en forma isométrica que en la contracción isotónica
   D. produce más trabajo cuando el músculo se contrae en forma isométrica que en la contracción isotónica
   E. disminuye en magnitud con la estimulación repetida.
5. Las uniones comunicantes:
   A. están ausentes en el músculo cardiaco
   B. están presentes en el músculo cardiaco, pero con poca importancia funcional
   C. están presentes y proporcionan una vía para la diseminación rápida de la excitación de una fibra muscular cardiaca a otra
   D. están ausentes en el músculo liso
   E. conectan el sistema sarcotubular con las células musculares esqueléticas individuales.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Alberts B, Johnson A, Lewis J, *et al.*: *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed. Garland Science, 2007.

Fung YC: *Biomechanics*, 2nd ed. Springer, 1993.

Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinaver Associates, 2001.

Horowitz A: Mechanisms of smooth muscle contraction. Physiol Rev 1996;76:967.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (editors): *Principles of Neural Science*, 5th ed. McGraw-Hill, 2013.

Katz AM: *Physiology of the Heart*, 4th ed. Raven Press, 2006.

Sperelakis N (editor): *Cell Physiology Sourcebook*, 3rd ed. Academic Press, 2001.

CAPÍTULO

6

Transmisión sináptica y de la unión

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las características morfológicas principales de las sinapsis.
- Distinguir entre la transmisión química y la eléctrica en las sinapsis.
- Describir los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores rápidos y lentos, esbozar los flujos iónicos subyacentes y explicar cómo interactúan los potenciales para generar potenciales de acción.
- Definir y presentar ejemplos de inhibición directa, inhibición indirecta, inhibición presináptica e inhibición postsináptica.
- Describir la unión neuromuscular y explicar cómo los potenciales de acción de la neurona motora en la unión conducen a la contracción del músculo esquelético.
- Definir y explicar la hipersensibilidad por desnervación.

INTRODUCCIÓN

La conducción tipo "todo o nada" de los axones y el músculo estriado se describe en los capítulos 4 y 5. En las **sinapsis** los impulsos se transmiten de una célula nerviosa a otra. Estas son uniones en las que el axón o alguna otra porción de la célula (la **célula presináptica**) terminan en las dendritas, el cuerpo o el axón de otra neurona (fig. 6-1) o en algunos casos, en una célula muscular o glandular (la **célula postsináptica**). La comunicación de una célula a otra ocurre a través de una **sinapsis química** o **eléctrica**. En las sinapsis químicas, una **hendidura sináptica** separa la terminación de la célula presináptica de la célula postsináptica. Un impulso en el axón presináptico induce la secreción de una sustancia que difunde a través de la hendidura sináptica y se une con receptores en la superficie de la célula postsináptica. Esto inicia fenómenos que abren o cierran conductos en la membrana de la célula postsináptica. En las sinapsis eléctricas, las membranas de las neuronas presinápticas y postsinápticas se aproximan y se forman uniones intercelulares comunicantes (véase cap. 2). Como las uniones intercelulares en otros tejidos, estas tienen puentes de baja resistencia a través de los cuales pasan iones con relativa facilidad. También hay unas cuantas sinapsis conjuntas en las que la transmisión es tanto eléctrica como química.

Sin importar el tipo de sinapsis, la transmisión no es un simple salto de un potencial de acción de una célula presináptica a una postsináptica. Los efectos de la descarga en las terminaciones sinápticas individuales pueden ser excitadores o inhibidores y cuando la célula postsináptica es una neurona, la suma de todos los efectos excitadores e inhibidores determina si se genera un potencial de acción. Por tanto, la transmisión sináptica es un proceso complejo que permite graduar y ajustar la actividad neural necesaria para la función normal. Como la mayor parte de la transmisión sináptica es química, este capítulo se limita a la transmisión química, a menos que se especifique lo contrario.

La transmisión del nervio al músculo se parece a la transmisión sináptica química de una neurona a otra. La **unión neuromuscular**, el área especializada en la que un nervio motor termina sobre una fibra muscular estriada, es sitio de un proceso de transmisión estereotipado. Los contactos entre las neuronas autónomas y el músculo, liso o cardiaco, es menos especializado; la transmisión en estos sitios es un proceso más difuso. Tales modalidades de transmisión también se consideran en este capítulo.

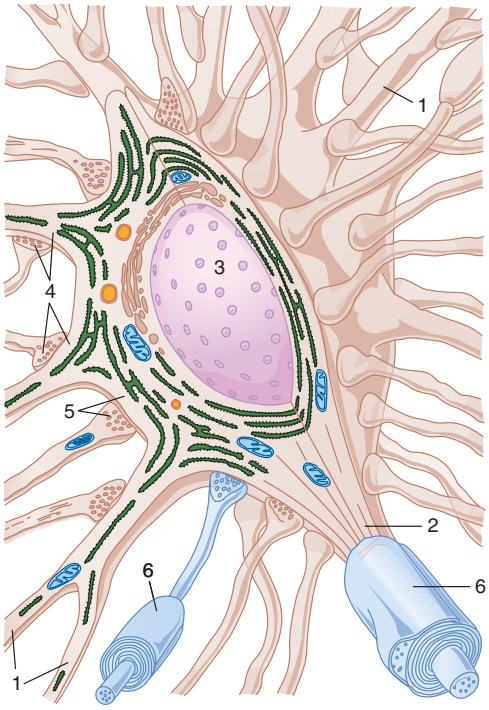


FIGURA 6-1 Sinapsis en una neurona motora típica. La neurona tiene dendritas **(1)**, un axón **(2)** y un núcleo prominente **(3)**. Nótese que el retículo endoplásmico rugoso se extiende dentro de las dendritas, pero no en el axón. Muchas neuronas distintas convergen en la neurona y sus botones terminales forman sinapsis axodendríticas **(4)** y axosomáticas **(5)**. Vaina de mielina (6). (Reproducida con autorización de Krstic RV: *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. Springer, 1979.)



FIGURA 6-2 Micrografía electrónica del botón sináptico (S) que termina en el cuerpo de una dendrita (D) en el sistema nervioso central. P, densidad postsináptica; M, mitocondria. (×56 000).

TRANSMISIÓN SINÁPTICA: ANATOMÍA FUNCIONAL

La estructura anatómica de las sinapsis varía mucho en las distintas partes del sistema nervioso de los mamíferos. Las terminaciones de las fibras presinápticas casi siempre crecen para formar los **botones sinápticos** o **terminales** (fig. 6-2). En la corteza del cerebro y el cerebelo, las terminaciones a menudo se sitúan en las dendritas y muchas veces en **espinas dendríticas**, que son pequeñas yemas proyectadas de las dendritas (fig. 6-3). En algunos casos, las ramas terminales del axón de la neurona presináptica forman una canasta o red alrededor del cuerpo de la célula postsináptica (p. ej., "células en canasta" del cerebelo). En otros sitios, se entretejen con las dendritas de la célula postsináptica (fibras trepadoras del cerebelo) o terminan en las dendritas directamente (dendritas apicales de las células piramidales corticales). Algunas terminan en los axones de las neuronas postsinápticas (terminaciones axoaxónicas). En promedio, cada neurona se divide para formar más de 2 000 terminaciones sinápticas y, como el sistema nervioso central (SNC) humano tiene 10^{11} neuronas, se deduce que hay cerca de 2×10^{14} sinapsis. Por tanto, es obvio que la comunicación entre las neuronas es de una complejidad extrema. Asimismo hay que señalar que las sinapsis son estructuras dinámicas, su complejidad y número aumentan y disminuyen con el uso y la experiencia.

Se calcula que en la corteza cerebral, 98% de las sinapsis se halla en las dendritas y solo 2% en los cuerpos celulares. En la médula espinal, la proporción de terminaciones en dendritas es menor; se conocen cerca de 8 000 terminaciones en las dendritas de una neurona espinal típica y cerca de 2 000 en el cuerpo celular, lo cual hace que el cuerpo se vea cubierto de terminaciones.

FUNCIONES DE ELEMENTOS SINÁPTICOS

Cada terminación presináptica de una sinapsis química está separada de la estructura postsináptica por una hendidura sináptica de 20 a 40 nm de ancho. En la hendidura sináptica, hay muchos receptores para neurotransmisores y por lo regular un engrosamiento postsináptico llamado **densidad postsináptica** (figs. 6-2 y 6-3). La densidad postsináptica es un complejo ordenado de receptores específicos, proteínas de unión y enzimas inducidas por los efectos postsinápticos.

Dentro de la terminación presináptica, se observan muchas mitocondrias, además de abundantes vesículas rodeadas por membrana que contienen neurotransmisores. Existen tres tipos de **vesículas sinápticas**; pequeñas vesículas sinápticas claras que contienen acetilcolina, glicina, ácido aminobutírico (GABA) o glutamato; pequeñas vesículas con centro denso que contienen catecolaminas, y grandes vesículas con un centro denso que contienen neuropéptidos. Las vesículas y las proteínas halladas en sus paredes se sintetizan en el cuerpo celular de la neurona y se transportan por medio del axón hasta las terminaciones mediante transporte axoplásmico rápido. Los neuropéptidos de las vesículas grandes de centro denso también deben generarse en la maquinaria para síntesis proteínica del cuerpo celular.

Sin embargo, las vesículas pequeñas claras y las pequeñas de centro denso se reciclan en la terminación nerviosa. Estas vesículas se fusionan con la membrana celular y liberan los transmisores por exocitosis, los cuales se recuperan luego por endocitosis para

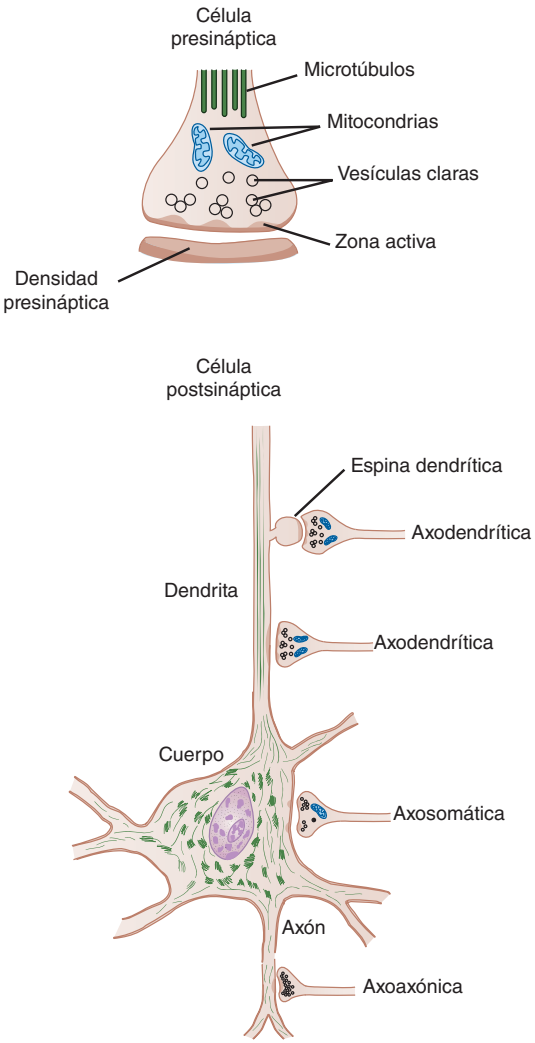


FIGURA 6-3 Sinapsis axodentríticas, axoaxónicas y axosomáticas. Muchas neuronas presinápticas terminan en espinas dendríticas, como se muestra en la parte superior, pero algunas también terminan directamente en los cuerpos de las dendritas. Nótese la presencia de vesículas sinápticas claras y granuladas en las terminaciones, y la acumulación de vesículas claras en las zonas activas.

rellenar las vesículas localmente. En algunos casos, ingresan a los endosomas, se desprenden del endosoma y se rellenan para iniciar el ciclo de nuevo. Los pasos de este proceso se muestran en la **figura 6-4**. No obstante, lo más frecuente es que la vesícula sináptica descargue su contenido a través de un pequeño orificio en la membrana celular, la abertura se cierra de nuevo con rapidez y la vesícula principal permanece dentro de la célula (**descarga por beso y fuga**). De esta manera se establece un cortocircuito en el proceso completo de endocitosis.

Las vesículas grandes con centro denso se localizan por toda la terminación presináptica que las contiene y liberan su contenido de neuropéptidos por exocitosis desde cada una de las partes de la terminación. Por otro lado, las vesículas pequeñas se ubican cerca de la hendidura sináptica y se fusionan con la membrana, descargan su contenido con gran rapidez hacia la hendidura en áreas engrosadas de la membrana llamadas **zonas activas** (fig. 6-3). Las zonas activas contienen muchas proteínas e hileras de conductos de calcio.

Los iones calcio (Ca^{2+}) que desencadenan la exocitosis de los transmisores entran a las neuronas presinápticas y la liberación del transmisor empieza en 200 μs. Por tanto, no es sorprendente que los conductos de calcio activados por voltaje estén muy cercanos a los sitios de liberación en las zonas activas. Además, para que el transmisor sea eficaz en la neurona postsináptica es necesaria la descarga próxima a los receptores postsinápticos. Esta organización ordenada de la sinapsis depende en parte de las **neurexinas**, proteínas unidas a la membrana de la neurona presináptica que se acoplan con los receptores para neurexina en la membrana de la neurona postsináptica. En muchos vertebrados, las neurexinas son producidas por un solo gen que codifica la isoforma α. No obstante, en ratones y seres humanos éstas se hallan codificadas por tres genes y se generan isoformas α y β. Cada uno de los genes tiene dos regiones reguladoras y abundantes cortes y pegados alternativos de las moléculas de ácido ribonucleico mensajero (mRNA). De esta manera, se producen más de 100 neurexinas diferentes. Esto abre la posibilidad de que las neurexinas no solo mantengan unidas las sinapsis, sino también representan un mecanismo para la generación de especificidad sináptica.

Como se explica en el capítulo 2, la gemación, la fusión y la descarga del contenido de las vesículas con recuperación subsiguiente de la membrana de la vesícula son procesos fundamentales que ocurren en la mayor parte de las células, si no en todas. Por tanto, la secreción de neurotransmisor en las sinapsis y la recuperación concurrente de la membrana son formas especializadas de procesos generales de exocitosis y endocitosis. Los detalles de los procesos por los cuales se fusionan las vesículas sinápticas con la membrana celular aún están en estudio. La fusión de las vesículas sinápticas con la membrana celular incluye la participación de varias proteínas que abarcan la proteína de fusión sensible a N-etilmaleimida (NSF, *N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein*); proteínas solubles de unión a NSF (SNAP, *soluble NASF attachment protein*); y receptores de SNAP (SNARE, *SNAP receptors*); **(figura 6-5)**. La **sinaptobrevina** en la membrana vesicular se enlaza y fija a la **sintaxina y SNAP** en la membrana celular; las GTPasas regulan un complejo multiproteínico que incluye las proteínas Rab y las similares a Sec1/ Munc18, como parte del proceso de fusión.

La transmisión en un solo sentido en las sinapsis es necesaria para la función neural ordenada.

Algunas toxinas letales que bloquean la liberación del neurotransmisor son las endopeptidasas de zinc que separan e inactivan, en consecuencia, las proteínas en el complejo de fusión-exocitosis. El **recuadro clínico 6-1** describe cómo las neurotoxinas de las bacterias llamadas *Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum* pueden alterar la liberación de transmisor en el sistema nervioso central o en la unión neuromuscular.

FENÓMENOS ELÉCTRICOS EN LAS NEURONAS POSTSINÁPTICAS

POTENCIALES POSTSINÁPTICOS EXCITADORES E INHIBIDORES

La penetración de una neurona motora α es un buen ejemplo de las técnicas usadas para estudiar la actividad eléctrica postsináptica. Se lo-

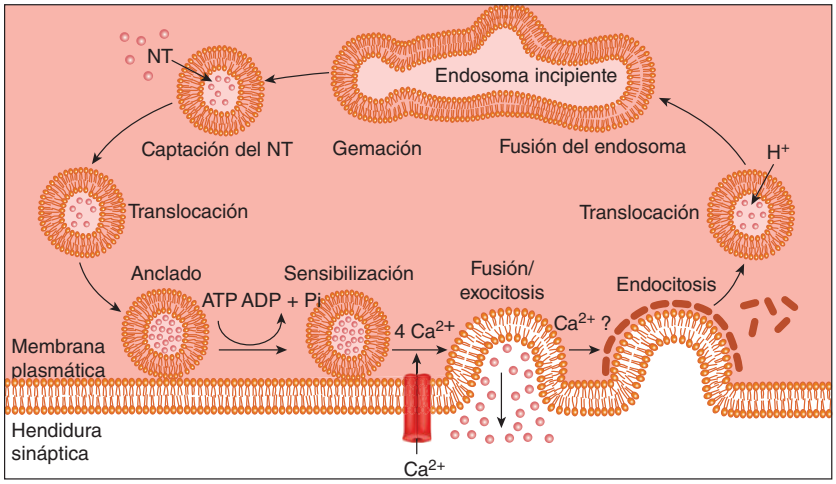


FIGURA 6-4 Ciclo de la vesícula sináptica pequeña en las terminaciones nerviosas presinápticas. Las vesículas "eclosionan" del endosoma inicial y quedan llenas del neurotransmisor (NT). Ocurrido lo anterior, cambian de sitio hacia los puntos de liberación en la membrana plasmática, en los cuales quedan ancladas y muestran "sensibilización". Una vez que llega un potencial de acción a la terminación nerviosa, la penetración de iones de calcio induce la fusión y la exocitosis del contenido vesicular al interior de la hendidura sináptica. En ese momento la pared vesicular está recubierta de clatrina que posiblemente facilita la endocitosis. Una vez que vuelve el neurotransmisor al interior del citoplasma la vesícula pierde su cubierta y se fusiona con el endosoma inicial y así comienza de nuevo el ciclo.

gra mediante la introducción de un microelectrodo a través de la porción ventral de la médula espinal. La punción de una membrana celular se detecta por la aparición de una diferencia de potencial constante de 70 mV entre el microelectrodo y un electrodo fuera de la célula.

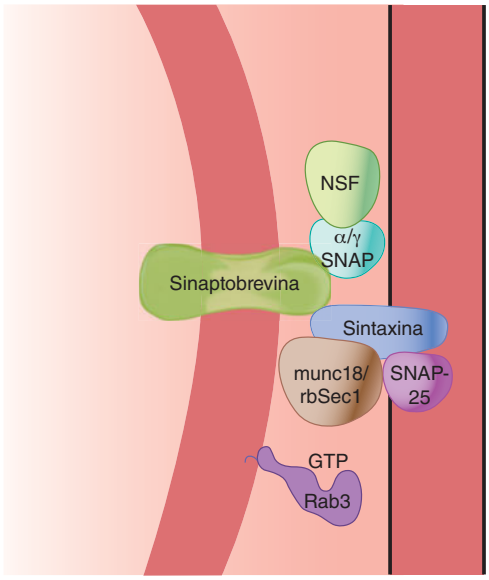


FIGURA 6-5 Proteínas principales que interactúan para producir el anclado de la vesícula sináptica y la fusión en las terminaciones nerviosas. En el anclado de la vesícula sináptica y su fusión participan algunas proteínas que incluyen la proteína de fusión sensible a N-etilmaleimida (NSF), las proteínas solubles de unión a NSF (NSA) y los receptores de SNAP (SNARE). La sinaptobrevina en la membrana vesicular se une a la sintaxina y a las SNAP en la membrana celular; las GTPasas regulan el complejo multiproteínico que incluye las proteínas Rab y similares a Sec1/Munc18.

Esta última puede identificarse como una neurona motora espinal mediante la estimulación de la raíz ventral apropiada y la observación de la actividad eléctrica de la célula. Dicha estimulación inicia un impulso antidrómico (véase cap. 4) que se conduce al cuerpo y se detiene en ese punto. Por tanto, la presencia de un potencial de acción en la célula después de la estimulación antidrómica indica que la célula penetrada es una neurona motora α. La estimulación de una raíz aferente dorsal (neurona sensitiva) puede usarse para estudiar los fenómenos excitadores e inhibidores en las neuronas motoras α (fig. 6-6).

Una vez que el impulso llega a las terminaciones presinápticas surge una respuesta en la neurona postsináptica después de un **retraso sináptico**. Dicho retraso depende del tiempo que se necesita para que el mediador sináptico se libere y actúe en los receptores de la membrana de la neurona postsináptica. A causa de esto, la conducción a lo largo de una cadena de neuronas es más lenta si hay muchas sinapsis en serie que cuando solo hay unas cuantas. Como el tiempo mínimo para la transmisión a través de una sinapsis es 0.5 ms, también es posible saber si una vía refleja determinada es **monosináptica** o **polisináptica** (contiene más de una sinapsis) con la medición del retraso.

Por lo general, un solo estímulo aplicado a los nervios sensitivos no genera un potencial de acción propagado en la neurona postsináptica. En lugar de eso, la estimulación produce una despolarización parcial transitoria o una hiperpolarización transitoria. La respuesta inicial de despolarización originada por un solo estímulo apropiado comienza casi 0.5 ms después que el impulso aferente entra en la médula espinal. Alcanza su nivel máximo 11.5 ms después y luego declina de forma exponencial. Durante este potencial, la excitabilidad de la neurona a otros estímulos aumenta y, por consiguiente, el potencial se llama **potencial postsináptico excitador (EPSP)** (fig. 6-6).

El EPSP se produce por despolarización de la membrana celular postsináptica que está justo bajo la terminación presináptica. El transmisor excitador abre los conductos de iones de sodio (Na^+) o de calcio en la membrana postsináptica y origina una corriente hacia el

RECUADRO CLÍNICO 6-1

Toxinas botulínica y tetánica

Los **clostridios** son bacterias grampositivas. Dos variedades, *Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum*, generan algunas de las toxinas biológicas más potentes (**toxina tetánica** y **toxina botulínica**) que afectan a los seres humanos. Ambas neurotoxinas actúan al impedir la liberación de los neurotransmisores en el SNC y en la unión neuromuscular. La toxina tetánica se fija irreversiblemente a la membrana presináptica de la unión neuromuscular y usa el transporte axónico retrógrado para llegar al pericarion o cuerpo neuronal de la neurona motora en la médula espinal. A partir de ese punto es captada por las terminaciones de las interneuronas inhibidoras presinápticas. La toxina se fija a los **gangliósidos** en dichas terminaciones y bloquea la liberación de glicina y GABA. Como resultado aumenta de manera extraordinaria la actividad de las neuronas motoras. En su expresión clínica, las toxinas tetánicas originan parálisis espástica, y el síntoma característico de "trabazón" de la mandíbula comprende espasmos del músculo masetero. El botulismo es consecuencia de la ingestión de alimento contaminado, colonización del tubo digestivo del lactante o infección de heridas. Las toxinas botulínicas en realidad son una familia de siete neurotoxinas, pero las que son tóxicas para los seres humanos son predominantemente las toxinas A, B y E. Las toxinas botulínicas A y E separan la proteína propia del sinaptosoma (**SNAP-25**); proteína de la membrana presináptica necesaria para la fusión de vesículas sinápticas que contienen acetilcolina en la membrana terminal, fase importante en la liberación de transmisores. La toxina botulínica B separa la **sinaptobrevina**, proteína de la membrana propia de la vesícula (**VAMP**). Al bloquear la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, dichas toxinas causan parálisis fláccida. Los síntomas incluyen ptosis (descenso de los párpados); diplopia (visión doble); disartria (dificultad para articular sonidos); disfonía, (dificultad en la fonación), y disfagia (deglución difícil).

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tétanos se evita con la aplicación de la **vacuna de toxoide tetánico**. El empleo generalizado de la vacuna en Estados Unidos, que comenzó a mediados del decenio de 1940, originó una disminución extraordinaria en la incidencia de efectos tóxicos del tétanos. La incidencia de efectos tóxicos del botulismo también era pequeña (unos 100 casos por año en Estados Unidos), pero en las personas afectadas el índice de muerte fue de 5 a 10%. Se dispone de una antitoxina para tratamiento y a las personas que están en peligro de insuficiencia respiratoria se les coloca un ventilador. En el lado positivo, la inyección local de dosis pequeñas de la toxina botulínica (**bótox**) ha resultado eficaz en el tratamiento de diversos trastornos que se caracterizan por hiperactividad muscular. Entre los ejemplos están la inyección en el esfínter esofágico inferior para aliviar la acalasia y la inyección en músculos de la cara para borrar arrugas.

interior. El área del flujo de corriente así creada es tan pequeña que no drena la carga positiva suficiente para despolarizar toda la membrana. En lugar de eso, se inscribe un potencial postsináptico excitador. Este último, producido por la actividad en un botón sináptico, es pequeño pero se suman las despolarizaciones generadas por cada uno de los botones activos.

Los potenciales postsinápticos excitadores se producen por estimulación de algunos puntos de entrada, pero la estimulación de otros sitios origina respuestas de hiperpolarización. Como los potenciales postsinápticos excitadores, estos alcanzan su nivel máximo 11.5 ms después del estímulo y disminuyen de manera exponencial. Durante este potencial, se reduce la excitabilidad de la neurona a otros estímulos; por consiguiente, se conoce como potencial postsináptico inhibidor **(IPSP, *inhibitory postsynaptic potential*)** (fig. 6-6).

Un potencial postsináptico inhibidor puede producirse por un aumento localizado en el transporte de iones cloro (Cl^-). Cuando un botón sináptico inhibidor se activa, el transmisor liberado induce la abertura de conductos de iones cloro en el área de la membrana celular postsináptica bajo el botón. El cloro se desplaza a favor de su gradiente de concentración. El efecto neto es la transferencia de carga negativa a la célula, por lo que aumenta el potencial de membrana.

La menor excitabilidad de la membrana del nervio durante el potencial postsináptico inhibidor se debe al desplazamiento del potencial de membrana en sentido contrario al nivel de activación. Por consiguiente, se requiere mayor actividad excitadora (despolarizante) para llegar al nivel de activación. El hecho de que el potencial postsináptico inhibidor esté mediado por iones cloro puede demostrarse con la repetición del estímulo mientras se varía el potencial de membrana en reposo de la célula postsináptica. Cuando el potencial de membrana coincide con el potencial de equilibrio del Cl^-, el potencial postsináptico desaparece (fig. 6-7) y con potenciales de membrana más negativos, se torna positivo (**potencial de inversión**).

Como los potenciales postsinápticos inhibidores son hiperpolarizaciones netas, quizá se generen por alteraciones en otros conductos iónicos de la neurona. Por ejemplo, pueden producirse por la abertura de conductos del ion potasio (K^+), con salida de este ion de la célula postsináptica, o por cierre de los conductos de sodio o calcio.

POTENCIALES POSTSINÁPTICOS LENTOS

Además de los potenciales postsinápticos excitadores y los potenciales postsinápticos inhibidores descritos antes, se han descrito ambos en ganglios autonómicos; músculo cardiaco y liso, y en neuronas corticales. Estos potenciales postsinápticos tienen una latencia de 100 a 500 ms y duran varios segundos. Por lo general, los EPSP largos se deben a decrementos en la conductancia para los iones potasio y los IPSP lentos surgen por aumentos en la conductancia del potasio.

TRANSMISIÓN ELÉCTRICA

En las uniones sinápticas donde la transmisión es eléctrica, el impulso que llega a la terminal presináptica genera un potencial postsináptico excitador en la célula postsináptica que tiene una latencia mucho

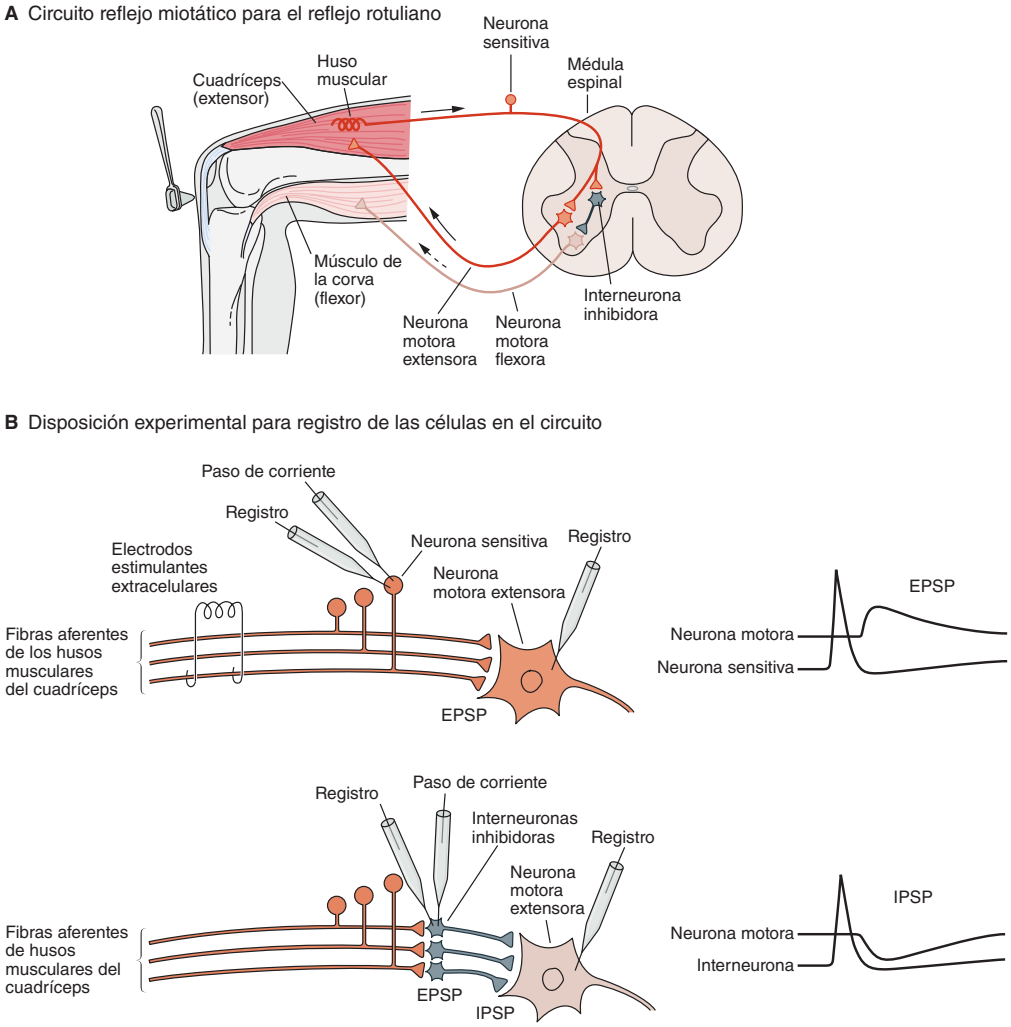


FIGURA 6-6 Las conexiones sinápticas excitadoras e inhibidoras que median el reflejo miotático son ejemplos de circuitos típicos dentro del sistema nervioso central (SNC). A) La neurona sensitiva receptora de estiramiento del músculo cuadríceps establece una conexión excitadora con la neurona motora extensora del mismo músculo y con una interneurona inhibidora que se proyecta a las neuronas motoras flexoras que inervan el músculo de la corva antagonista. **B)** Disposición experimental para estudiar la excitación y la inhibición de la neurona motora extensora. El panel superior muestra dos estrategias para inducir un potencial postsináptico excitador (despolarizante), o EPSP, en la neurona motora extensora: la estimulación eléctrica de todo el nervio aferente con electrodos extracelulares y una corriente intracelular que pasa por un electrodo insertado en el cuerpo celular de una neurona sensitiva. En el panel inferior se muestra que la corriente que pasa por una interneurona inhibidora genera un potencial postsináptico inhibidor (hiperpolarizante), o IPSP, en la neurona motora flexora. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

más corta que el EPSP en la sinapsis con transmisión química por el puente de baja resistencia entre ambas células. En las sinapsis conjuntas, puede ocurrir una respuesta postsináptica mediada por sustancias químicas, tanto con latencia corta como con latencia prolongada.

GENERACIÓN DEL POTENCIAL DE ACCIÓN EN LA NEURONA POSTSINÁPTICA

La interrelación constante entre la actividad excitadora e inhibidora en la neurona postsináptica da lugar a un potencial de membrana fluctuante que es la suma algebraica de la actividad hiperpolarizante y despolarizante. Por tanto, el cuerpo de la neurona actúa como algún tipo de integrador. Cuando el nivel de despolarización llega al voltaje umbral surgirá un potencial de acción propagado. Sin embargo, la descarga de la neurona es un poco más complicada que esto. En las neuronas motoras, la parte de la célula con el umbral más bajo para la producción de un potencial de acción completo es el **segmento inicial**, la parte del axón en y justo debajo del cono axónico. Este segmento no mielinizado se despolariza o hiperpolariza de manera electrotónica por los sumideros y fuentes de corriente (*sinks and sources*) que están bajo los botones sinápticos excitadores e inhibidores. Es la primera parte de la neurona en activarse y su descarga se propaga en dos sentidos: por el axón y de regreso al cuerpo celular. Es probable que esta activación retrógrada del cuerpo tenga

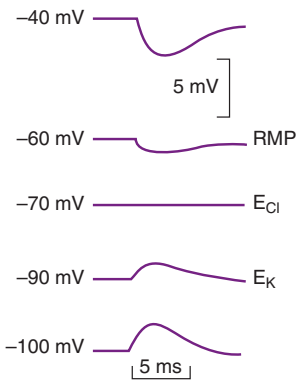


FIGURA 6-7 El potencial postsináptico inhibidor (IPSP) se debe al aumento de la entrada de cloro durante la estimulación. Esto puede demostrarse mediante la repetición del estímulo mientras se varía el potencial de membrana en reposo (RMP) de la célula postsináptica. Cuando el potencial de membrana es E_{Cl}, el potencial desaparece; con potenciales más negativos, se vuelve positivo (inversión de potencial).

importancia a fin de "limpiar el terreno" para la renovación subsiguiente de la interacción entre actividad excitadora e inhibidora de la célula.

SUMACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL DE POTENCIALES POSTSINÁPTICOS

Dos propiedades pasivas de la membrana neuronal modifican la capacidad que tienen los potenciales postsinápticos para sumarse e inducir un potencial de acción (fig. 6-8). La **constante de tiempo** de la neurona es el elemento que rige el curso temporal del potencial sináptico y la **constante longitudinal** de la neurona es el factor que rige el grado con que disminuye la corriente despolarizante conforme se propaga de modo pasivo. La figura 6-8 también señala la forma en que la constante de tiempo de la neurona postsináptica afecta la amplitud de la despolarización causada por EPSP consecutivos producidos por una sola neurona presináptica. Cuanto mayor sea la constante de tiempo más grande será la posibilidad de que se sumen los dos potenciales e induzcan un potencial de acción. Si

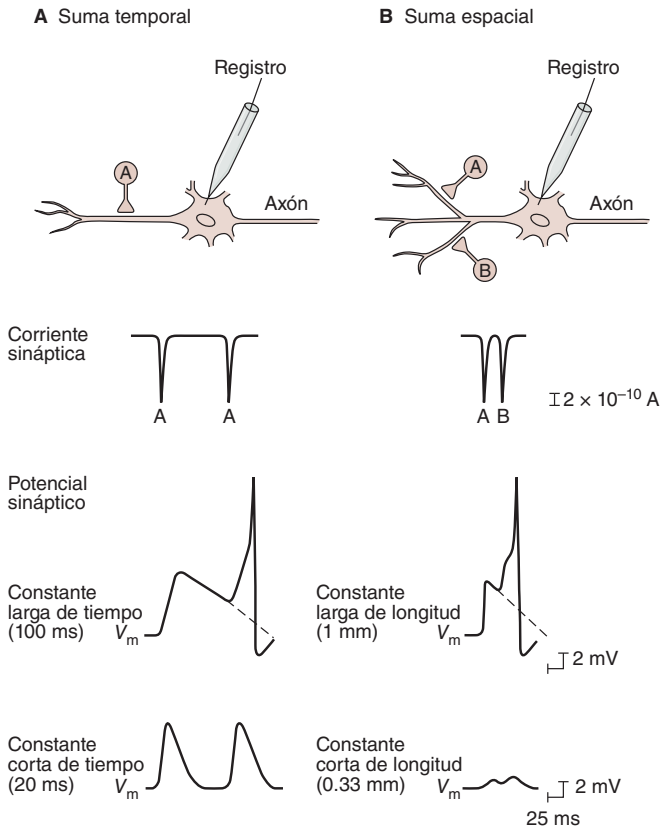


FIGURA 6-8 Las neuronas centrales integran diversas señales sinápticas a través de la suma temporal y espacial. A) La constante de tiempo de la neurona postsináptica afecta la amplitud de la despolarización causada por los potenciales postsinápticos excitadores (EPSP) consecutivos generados por una sola neurona presináptica. En casos de una constante cronológica larga, si se induce un segundo EPSP antes de que disminuya o cese el primer EPSP, los dos potenciales se suman para inducir un potencial de acción. **B)** La constante longitudinal de una célula postsináptica es la que modifica la amplitud de los dos EPSP producidos por dos neuronas presinápticas, A y B. Si la constante longitudinal es larga, la despolarización inducida en dos puntos de la neurona se propaga a la zona de "activación" con decremento mínimo, de tal forma que se suman los dos potenciales y se desencadena un potencial de acción. (Reproducido con autorizaciónde Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

se desencadena un segundo EPSP antes de que disminuya o desaparezca el primero, los dos potenciales se sumarán y como ocurre en este ejemplo, sus efectos aditivos bastarán para inducir la aparición de un potencial de acción en la neurona postsináptica (**sumación temporal**). La figura 6-8 también indica la forma en que la constante longitudinal de una neurona postsináptica modifica la amplitud de las dos EPSP producida por neuronas presinápticas diferentes en un proceso llamado **sumación espacial**. Si la neurona tiene una constante longitudinal larga, la despolarización de la membrana inducida por un impulso que llega en dos puntos de la célula se propagará hasta la zona de "activación" de la neurona, con mínima disminución de fuerza. Los dos potenciales se sumarán e inducirán un potencial de acción.

FUNCIÓN DE LAS DENDRITAS

Por muchos años, la idea estándar ha sido que las dendritas son solo las fuentes de corriente que cambian el potencial de membrana por mecanismos electrotónicos en el segmento inicial; o sea, que eran consideradas extensiones del cuerpo que amplían la superficie disponible para la integración. Cuando el árbol dendrítico de una neurona es extenso y tiene múltiples terminaciones de botones presinápticos, hay sitio para una gran interacción de actividad inhibidora y excitadora.

Ahora ya está bien establecido que las dendritas contribuyen a la función neural de modos más complejos; también pueden registrarse potenciales de acción en aquellas. En muchos casos, estos se originan en el segmento inicial y se conducen de manera retrógrada, pero en algunas dendritas se inician potenciales de acción propagados. La investigación adicional demostró la maleabilidad de las espinas dendríticas. Estas últimas aparecen, cambian e incluso desaparecen en cuestión de minutos y horas, no días y meses. Además, aunque la síntesis de proteína ocurre sobre todo en el cuerpo con su núcleo, las cadenas de mRNA migran hacia las dendritas. Ahí, cada una puede relacionarse con un ribosoma individual en una espina dendrítica y producir proteínas, lo cual altera los efectos de las señales provenientes de sinapsis individuales en la espina. Los cambios en las espinas dendríticas se han implicado en la motivación, el aprendizaje y la memoria a largo plazo.

INHIBICIÓN Y FACILITACIÓN EN LAS SINAPSIS

La inhibición en el sistema nervioso central puede ser postsináptica o presináptica. En la **figura 6-9** se comparan los ejemplos de las conexiones neuronales que median la **inhibición presináptica** y la **postsináptica**. Esta última, durante la evolución de un potencial postsináptico inhibidor, recibe el nombre de **inhibición directa** porque no es consecuencia de descargas previas de la neurona postsináptica. Hay varias formas de **inhibición indirecta**, la cual se debe a los efectos de la descarga previa en la neurona postsináptica. Por ejemplo, la célula postsináptica puede ser resistente a la excitación porque acaba de activarse y se encuentra en el periodo refractario. También es menos excitable durante la poshiperpolarización. En las neuronas espinales, sobre todo después de activaciones repetidas, esta poshiperpolarización puede ser grande y prolongada.

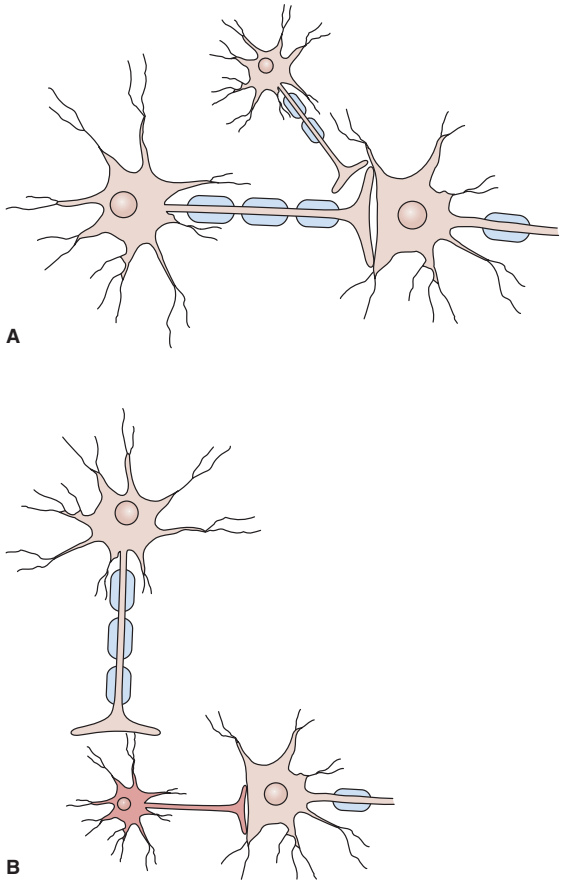


FIGURA 6-9 Comparación de las conexiones neuronales que producen la inhibición presináptica y postsináptica. A) La inhibición presináptica es un proceso mediado por neuronas cuyas terminaciones se encuentran con las terminaciones excitadoras, y así forman las sinapsis axoaxónicas y disminuyen la liberación del transmisor de la neurona excitadora. **B)** Surge la inhibición postsináptica cuando las terminaciones de una interneurona inhibidora (esquema oscuro) que establece una sinapsis con una neurona postsináptica libera un transmisor inhibidor, como GABA.

INHIBICIÓN POSTSINÁPTICA

Esta surge cuando es liberado un transmisor inhibidor (como glicina, GABA) desde la terminación nerviosa presináptica, en la neurona postsináptica induce un potencial postsináptico inhibidor en la neurona postsináptica (fig. 6-9B). Se sabe que varias vías en el sistema nervioso median la inhibición postsináptica; aquí se presenta un ejemplo ilustrativo. Las fibras aferentes de los husos musculares (receptores de estiramiento) en el músculo estriado se proyectan directamente a las neuronas motoras espinales de las unidades motoras que inervan al mismo músculo (fig. 6-6). Los impulsos en esta fibra aferente producen potenciales postsinápticos excitadores y, con la suma de estos, respuestas propagadas en las neuronas motoras postsinápticas. Al mismo tiempo se generan potenciales postsinápticos inhibidores en las neuronas motoras que inervan los músculos antagónicos, los cuales tienen una interneurona entre la fibra aferente y la neurona motora. Por tanto, la actividad de las fibras aferentes de los husos musculares excita las neuronas motoras que inervan

al músculo del cual provienen los impulsos e inhiben las neuronas motoras que inervan a sus antagonistas (**inervación recíproca**). Esos reflejos se revisan en mayor detalle en el capítulo 12.

INHIBICIÓN Y FACILITACIÓN PRESINÁPTICA

La inhibición presináptica es un proceso mediado por neuronas cuyas terminaciones se encuentran con las excitadoras y forman **sinapsis axoaxónicas** (figura 6-3 y 6-9A). Se han descrito tres mecanismos de inhibición presináptica. Primero, la activación de los receptores presinápticos aumenta la conductancia del ion cloro y está demostrado que esto disminuye el tamaño de los potenciales de acción que llegan a la terminación excitadora (fig. 6-10). A su vez, esto reduce la entrada de iones calcio y, por consiguiente, la cantidad de transmisor excitador liberado. También se abren los conductos de K^+ activados por voltaje y la salida consecuente de iones potasio disminuye la entrada de calcio. Por último, hay evidencia de inhibición directa de la liberación del transmisor, independiente de la entrada de iones calcio a la terminación excitadora.

El primer transmisor demostrado como generador de inhibición presináptica fue el ácido aminobutítico. Con la activación mediante los receptores de ácido gamma-aminobutítico A ($GABA_A$), dicho ácido aumenta la conductancia de iones cloro. Asimismo, hay receptores de ácido gamma-aminobutítico B ($GABA_B$) en la médula espinal y parece que median la inhibición presináptica a través de una proteína G que induce un aumento en la conductancia de iones potasio. El baclofeno, un agonista de $GABA_B$, es eficaz en el tratamiento de la espasticidad por lesión de la médula espinal y esclerosis múltiple, sobre todo cuando se administra por vía intratecal con una bomba implantada. Otros transmisores también median la inhibición presináptica por efectos mediados por la proteína G en los conductos de calcio y potasio.

Por el contrario, la **facilitación presináptica** se genera cuando el potencial de acción se prolonga (fig. 6-10) y los conductos de calcio permanecen abiertos por más tiempo. Ya se estudiaron con detalle los fenómenos moleculares que originan la facilitación presináptica mediada por serotonina en el caracol de mar *Aplysia*. La serotonina liberada en una terminación axoaxónica aumenta las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en el interior de la neurona y la fosforilación resultante de un grupo de conductos de potasio cierra los conductos, lo cual disminuye la velocidad de repolarización y prolonga el potencial de acción.

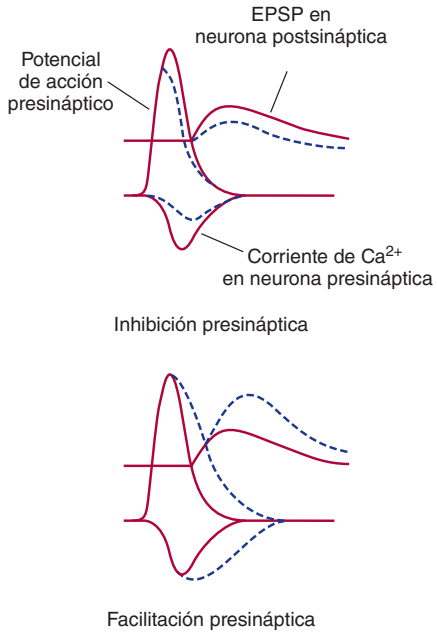


FIGURA 6-10 **Efectos de la inhibición y la facilitación presinápticas en el potencial de acción y la corriente de iones calcio (Ca^{2+}) en la neurona presináptica y el potencial postsináptico excitador (EPSP) en la neurona postsináptica.** En ambos casos, las líneas continuas representan los controles y, las punteadas, los registros obtenidos durante la inhibición o la facilitación. Surge inhibición presináptica cuando la activación de los receptores presinápticos incrementa la conductancia de cloruro, lo cual disminuye la magnitud del potencial de acción; lo anterior aminora la penetración de calcio y en consecuencia, la cantidad del transmisor excitador liberado. Aparece la facilitación presináptica cuando el potencial de acción se prolonga y se abren los conductos de calcio por un lapso más largo. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

ORGANIZACIÓN DE LOS SISTEMAS INHIBIDORES

Por lo general, las inhibiciones presináptica y postsináptica surgen por estimulación de algunos sistemas que convergen en una neurona postsináptica determinada. Las neuronas también pueden inhibirse a sí mismas mediante retroalimentación negativa (inhibición por retroalimentación negativa). Por ejemplo, cada neurona motora espinal emite una colateral recurrente que establece sinapsis con una interneurona inhibidora, la cual termina en el cuerpo celular de la neurona espinal y otras neuronas motoras espinales (fig. 6-11). Esta

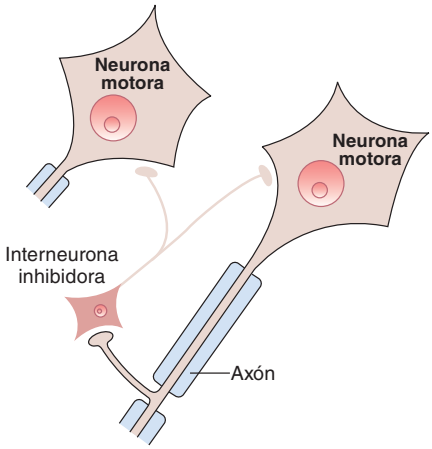


FIGURA 6-11 **Inhibición por retroalimentación negativa de una neurona motora espinal a través de una interneurona inhibidora.** El axón de la neurona motora espinal posee una colateral recurrente que establece sinapsis con una interneurona inhibidora que termina en el pericarion de la misma neurona motora y otros más. La interneurona inhibidora recibe el nombre de célula de Renshaw y su neurotransmisor es la glicina.

neurona inhibidora particular a veces se llama **célula de Renshaw** en honor de su descubridor. Los impulsos generados en la neurona motora activan la interneurona liberadora para que secrete el neurotransmisor inhibidor **glicina**, y ello aminora o hace que cese la descarga de la neurona motora. Se presenta inhibición similar mediante colaterales recurrentes en la corteza cerebral y el sistema límbico. Es probable que la inhibición presináptica por vías descendentes que terminan en vías aferentes del asta dorsal, participen en la activación de la transmisión del dolor.

En el cerebelo se observa otro tipo de inhibición. En esta parte del encéfalo, la estimulación de las "células en canasta" origina un potencial postsináptico inhibidor en las células de Purkinje. Sin embargo, las "células en canasta" y las células de Purkinje se activan con el mismo estímulo excitador de fibras paralelas (véase cap. 12). Se supone que esta disposición, llamada inhibición de alimentación anterógrada, limita la duración de la excitación producida por cualquier salva aferente determinada.

TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

UNIÓN NEUROMUSCULAR

La **figura 6-12** señala los componentes de la unión neuromuscular.

Conforme el axón que inerva una fibra muscular esquelética se aproxima a su terminación, pierde su vaina de mielina y se divide en varios botones terminales (fig. 6-12). La placa terminal contiene muchas vesículas pequeñas claras con acetilcolina, el transmisor en estas uniones. Las terminaciones se ajustan en **pliegues de la unión**, que son depresiones en la **placa motora** terminal, la porción engrosada de la membrana muscular en la unión. El espacio entre el nervio y la membrana muscular engrosada es comparable con la hendidura sináptica en las sinapsis. La estructura completa se conoce como **unión neuromuscular** o mioneural. Solo una fibra nerviosa termina en cada placa terminal, sin convergencia de entradas múltiples.

SECUENCIA DE FENÓMENOS DURANTE LA TRANSMISIÓN

Los fenómenos que aparecen durante la transmisión de impulsos del nervio motor al músculo son similares a los que ocurren en las sinapsis entre neuronas **(fig. 6-13)**. El impulso que llega al final de la neurona motora aumenta la permeabilidad de sus terminaciones al calcio. Los iones calcio entran en las terminaciones y activan un aumento marcado en la exocitosis de las vesículas que contienen acetilcolina. Esta última difunde a los receptores colinérgicos nicotínicos de tipo muscular, que se hallan concentrados en las partes superiores de los pliegues de la unión en la membrana de la placa motora terminal. La unión de la acetilcolina con estos receptores aumenta la conductancia a los iones sodio y potasio de la membrana; la entrada consecuente de iones sodio genera un potencial despolarizante, el **potencial de placa terminal**. El sumidero de corriente creado con este potencial local despolariza la membrana muscular adyacente hasta su nivel de activación. Se generan potenciales de acción a ambos lados de la placa terminal y se conducen en ambos sentidos a partir de la placa terminal, a lo largo de la fibra muscular. A su vez, el potencial de acción muscular inicia la contracción muscular, como se describe en el capítulo 5. La acetilcolina se elimina de la hendidura sináptica por acción de la acetilcolinesterasa, cuya concentración en la unión neuromuscular es alta.

Una placa terminal humana promedio contiene entre 15 y 40 millones de receptores para acetilcolina. Cada impulso nervioso libera cerca de 60 vesículas de acetilcolina y cada una contiene casi 10 000 moléculas del neurotransmisor. Esta cantidad es suficiente para producir un potencial de placa terminal completo. Por tanto, de manera regular aparece una respuesta propagada en el músculo y esta respuesta

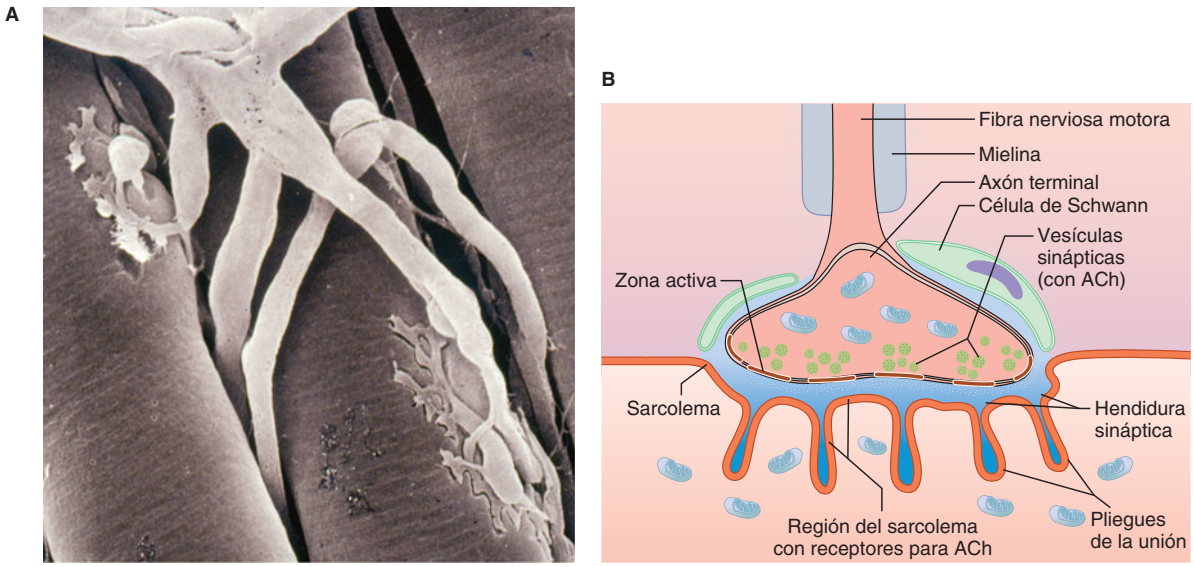


FIGURA 6-12 **Unión neuromuscular. A)** Micrografía electrónica de barrido que muestra ramificación de los axones motores con terminaciones incrustadas en las hendiduras de la superficie de la fibra muscular. **B)** Estructura de una unión neuromuscular. ACh, acetilcolina. (Modificado con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vanders Human Physiology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

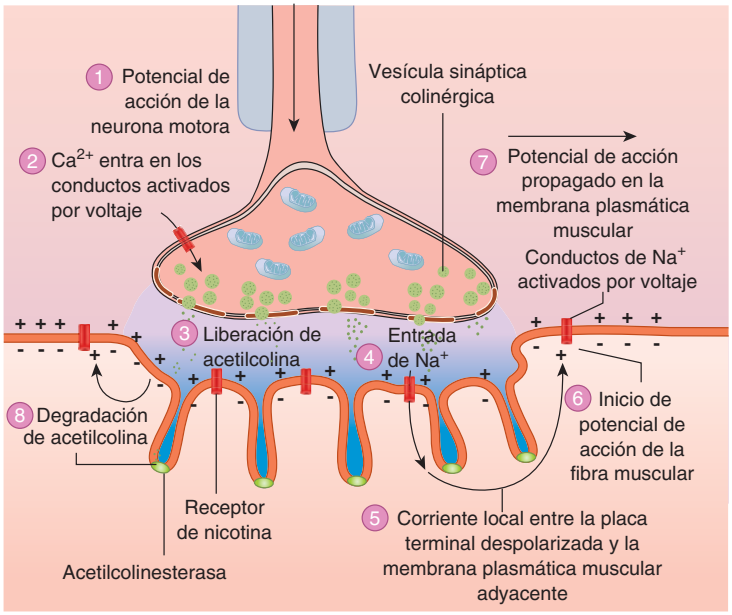


FIGURA 6-13 Fenómenos en la unión neuromuscular que conducen a un potencial de acción en la membrana plasmática de la fibra muscular. El impulso que llega en el extremo de la neurona motora incrementa la permeabilidad de sus terminaciones, al calcio que penetra en ellas, e induce la exocitosis de las vesículas sinápticas que contienen acetilcolina (ACh). La ACh se difunde y se une a los receptores colinérgicos nicotínicos (N_M) en la placa motora terminal, lo cual intensifica la conductancia de sodio y potasio. La entrada resultante del sodio genera el potencial de lámina terminal. El "sumidero" de corriente creado por dicho potencial local despolariza la membrana muscular vecina hasta el nivel de descarga de impulsos. Se generan así potenciales de acción a ambos lados de la placa terminal y son conducidos alejándose de ella en ambas direcciones, a lo largo de la fibra muscular con lo que se contrae el músculo. La acetilcolina se elimina de la hendidura sináptica por acción de la acetilcolinesterasa. (Modificado con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vanders Human Physiology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

intensa oscurece el potencial de la placa terminal. Sin embargo, el potencial de la placa terminal puede verse si se vence el factor de seguridad de 10 veces y el potencial se reduce a un tamaño insuficiente para inducir la activación en la membrana muscular adyacente; lo anterior se puede obtener por la administración de dosis pequeñas de curare, fármaco que compite con la acetilcolina para unirse a los receptores N_M. Entonces la respuesta se registra solo en la región de la placa terminal y disminuye de manera exponencial conforme se aleja de esta. En tales condiciones, puede mostrarse que los potenciales de la placa terminal experimentan una sumación temporal.

LIBERACIÓN CUÁNTICA DE TRANSMISOR

Pequeños cuantos (paquetes) de acetilcolina se liberan al azar de la membrana celular nerviosa en reposo. Cada uno produce una espiga despolarizante diminuta llamada **potencial de placa terminal en miniatura**, con amplitud cercana a 0.5 mV. El tamaño de los cuantos de acetilcolina liberados de esta manera varía de modo directo con respecto a la concentración de iones calcio y de manera inversa en relación con la concentración de iones magnesio (Mg^{2+}) en la placa terminal. Cuando un impulso nervioso llega a la terminación, el número de cuantos liberados aumenta en varios órdenes de magnitud y el resultado es el potencial grande de la placa terminal que rebasa el nivel de activación de la fibra muscular. La liberación cuántica de acetilcolina similar a la que se ve en la unión mioneural, se ha observado también en otras sinapsis colinérgicas, y es probable que haya liberación cuántica de otros transmisores en uniones sinápticas noradrenérgicas, glutaminérgicas y otras. En los **recuadros clínicos 6-2** y **6-3**, se describen dos enfermedades de la unión neuromuscular, la miastenia grave y el síndrome de Lambert-Eaton, respectivamente.

TERMINACIONES NERVIOSAS EN EL MÚSCULO LISO Y CARDIACO

Las neuronas posganglionares de los diversos tipos de músculo liso que se han estudiado con detalle tienen abundantes ramificaciones y entran en contacto estrecho con las células musculares **(fig. 6-14)**. Algunas de estas fibras nerviosas contienen vesículas claras que son colinérgicas, mientras que otras poseen las vesículas características de centro denso que contienen noradrenalina. No hay placas terminales identificables ni otras especializaciones postsinápticas. Las fibras nerviosas corren a lo largo de las membranas de las células musculares y a veces forman hendiduras en su superficie. Las múltiples ramas de las neuronas noradrenérgicas, y tal vez de las colinérgicas, están tachonadas con crecimientos (**varicosidades**) y contienen vesículas sinápticas (fig. 6-14). En las neuronas noradrenérgicas, las varicosidades se hallan a intervalos de unos 5 μm, hasta con 20 000 varicosidades por neurona. Parece que el transmisor se libera de cada varicosidad; o sea, en muchos sitios a lo largo del axón. Esta disposición permite que una neurona inerve muchas células efectoras. El tipo de contacto en el que una neurona forma una sinapsis en la superficie de otra neurona o en una célula muscular lisa y luego

RECUADRO CLÍNICO 6-2

Miastenia grave

La **miastenia grave** es una enfermedad intensa, a veces letal, en la que el músculo estriado se encuentra débil y se cansa con facilidad. En todo el mundo su frecuencia es de 25 a 125 por cada millón de personas y puede aparecer a cualquier edad, aunque parece tener una distribución bimodal, con ocurrencias máximas en personas en el tercer decenio (sobre todo mujeres) y en el séptimo decenio de edad (en especial varones). Se debe a la formación de anticuerpos circulantes contra los **receptores colinérgicos nicotínicos** de tipo muscular. Estos anticuerpos destruyen algunos de los receptores y unen a otros con los receptores vecinos, lo cual induce su eliminación por endocitosis. En situaciones normales, el número de cuantos liberados por las terminaciones nerviosas motoras disminuye con los estímulos repetidos sucesivos. En la miastenia grave, la transmisión neuromuscular falla en estos niveles bajos de liberación cuántica. Esto produce la principal manifestación clínica de la enfermedad: la fatiga muscular con la actividad sostenida o repetida. Hay dos modalidades principales de la enfermedad. En una, los músculos más afectados son los extraoculares. En la segunda forma, surge debilidad generalizada de músculo estriado. En casos graves, todos los músculos se debilitan, incluso el diafragma, por lo que puede haber insuficiencia respiratoria y muerte. La principal alteración estructural en la miastenia grave es la aparición de hendiduras sinápticas escasas, poco superficiales y demasiado anchas, o ausentes, en la placa terminal motora. Los estudios muestran que la membrana postsináptica tiene menor respuesta a la acetilcolina, con disminución de 70 a 90% en el número de receptores por placa terminal en los músculos afectados. Los pacientes con miastenia grave tienen una tendencia mayor de la usual a padecer artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y polimiositis. Cerca de 30% de los pacientes con miastenia grave tiene un pariente por la rama materna con un trastorno autoinmunitario. Estas relaciones sugieren que las personas con miastenia grave comparten una predisposición genética a la enfermedad autoinmunitaria. Es probable que el timo participe en la patogenia del trastorno, ya que aporta linfocitos T colaboradores sensibilizados contra las proteínas tímicas que establecen reacciones cruzadas con los receptores para acetilcolina. En la mayoría de los pacientes, hay hiperplasia del timo, 10 a 15% tiene timomas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La debilidad muscular causada por la miastenia grave mejora después de un lapso de reposo o de la administración de un **inhibidor de la acetilcolinesterasa** como **neostigmina** o **piridostigmina**. Los inhibidores de colinesterasa impiden el metabolismo de la acetilcolina y de este modo compensan la disminución normal de la cantidad de neurotransmisores liberados durante la estimulación repetida. Los **fármacos inmunodepresores** como **prednisona**, **azatioprina** o **ciclosporina** suprimen la producción de anticuerpos y según informes, mejoran la potencia muscular en algunos sujetos con miastenia grave. La **timectomía** está indicada en particular si se sospecha que la miastenia grave depende de la presencia de un timoma. Incluso sin dicha neoplasia, la timectomía induce remisión en 35% de los pacientes, y mejora los síntomas en otro 45 por ciento.

RECUADRO CLÍNICO 6-3

Síndrome de Lambert-Eaton

Es un trastorno relativamente raro llamado **síndrome de Lambert-Eaton (LEMS)** que se manifiesta con debilidad muscular, se debe al ataque autoinmunitario contra uno de los conductos de calcio en las terminaciones nerviosas de la unión neuromuscular. Esto disminuye la penetración normal de calcio que origina la liberación de acetilcolina. La incidencia de LEMS en Estados Unidos es de un caso por 100 000 personas, aproximadamente. Por lo regular es una enfermedad propia de adultos y al parecer afecta por igual a varones y mujeres. Los músculos proximales de las extremidades inferiores son los más afectados, hay "marcha de pato" y dificultad para levantar los miembros superiores. La estimulación repetida del nervio motor facilita la acumulación de iones calcio en la terminación nerviosa y aumenta la liberación de acetilcolina, lo cual incrementa la fuerza muscular. Esto contrasta con la miastenia grave, en la que los síntomas se intensifican con la estimulación repetida. Cerca de 40% de los pacientes con síndrome de Lambert-Eaton también tiene cáncer, en especial cáncer pulmonar microcítico. Una teoría es que los anticuerpos producidos para atacar a las células cancerosas también afectan los conductos de calcio, lo cual produce dicho síndrome. Este último también se relaciona con linfosarcoma, timoma maligno y cáncer de glándula mamaria, estómago, colon, próstata, vejiga, riñón o vesícula biliar. Por lo regular, los signos clínicos preceden al diagnóstico de cáncer. Tal vez se detecte un síndrome similar al síndrome de Lambert-Eaton después del uso de **antibióticos aminoglucósidos**, que también afectan la función del conducto de calcio.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Ante el hecho de que a menudo coexiste el síndrome anterior con el cáncer microcítico de pulmón, la primera estrategia terapéutica es confirmar si el paciente también tiene cáncer y en caso de tenerlo, tratarlo de manera apropiada. En sujetos sin cáncer, se inicia la **inmunoterapia**. Ejemplos de tratamientos eficaces contra LEMS son **prednisona**, la práctica de **plasmaféresis** y el concentrado **intravenoso de inmunoglobulina**. También el uso de **aminopiridinas** facilita la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y mejora la potencia muscular en sujetos con LEMS; esta categoría de fármacos bloquea los conductos de potasio presinápticos e induce la activación de los conductos de calcio regulados por voltaje. También se utilizan los inhibidores de acetilcolinesterasa, pero no siempre mejoran las manifestaciones de dicho síndrome comentado.

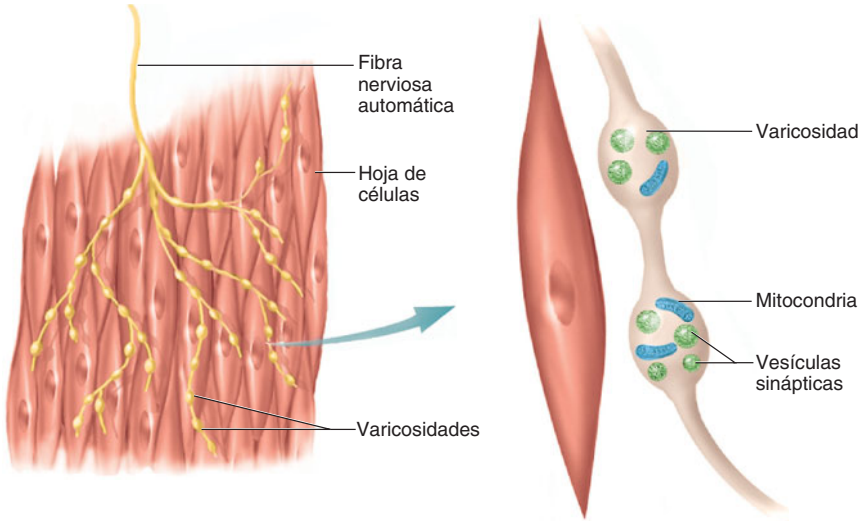


FIGURA 6-14 Terminaciones de las neuronas autonómicas posganglionares en el músculo liso. Las fibras nerviosas transcurren por las membranas y los miocitos de fibra lisa y en ocasiones hacen surcos en su superficie. Las múltiples ramas de las neuronas posganglionares tienen las llamadas "varicosidades" y contienen vesículas sinápticas. El neurotransmisor es liberado desde las varicosidades y se difunde hasta receptores en las membranas plasmáticas de las células de músculo liso. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vanders Human Physiology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

continúa para hacer contactos similares con otras células, se llama **sinapsis de paso**.

En el corazón, las fibras nerviosas colinérgicas y noradrenérgicas terminan en el nódulo sinoauricular, el nódulo auriculoventricular y el haz de His (véase cap. 29). Las fibras noradrenérgicas también inervan al músculo ventricular. Se desconoce la naturaleza exacta de las terminaciones en el tejido nodal. En el ventrículo, los contactos entre las fibras noradrenérgicas y las fibras musculares cardiacas se parecen a las que se encuentran en el músculo liso.

POTENCIALES DE LA UNIÓN

En los músculos lisos en los que la descarga noradrenérgica es excitadora, la estimulación de los nervios noradrenérgicos hace posibles despolarizaciones parciales leves que parecen pequeños potenciales de placa terminal y se llaman **potenciales de unión excitadores (EJP, *excitatory junction potentials*)**. Estos potenciales se suman con los estímulos repetidos. Se observan potenciales de unión excitadores similares en tejidos excitados por descargas colinérgicas. En los tejidos inhibidos por estímulos noradrenérgicos, se generan **potenciales inhibidores de la unión (IJP, *inhibitory junction potentials*)** mediante la estimulación de los nervios noradrenérgicos. Los potenciales de la unión se diseminan por mecanismos electrotónicos.

DAÑO AXÓNICO E HIPERSENSIBILIDAD POR DESNERVACIÓN

En la figura 6-15 se señalan algunas de las reacciones inducidas por el aplastamiento o el corte de un axón. Surge degeneración ortógrada (**walleriana**) desde el punto de lesión hasta la terminación nerviosa,

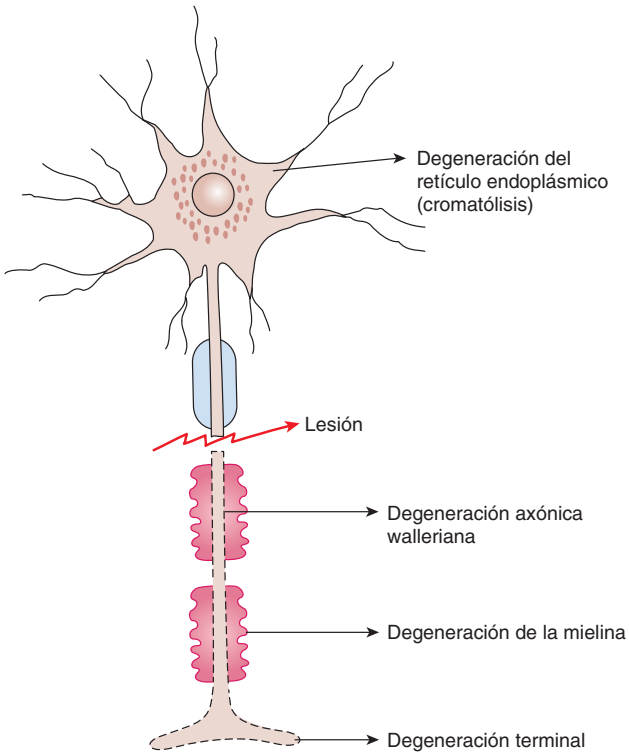


FIGURA 6-15 Cambios que se suceden en una neurona cuando su axón es aplastado o lesionado. El muñón distal del axón se separa del pericarion (cuerpo) y aparece degeneración walleriana desde el punto de lesión hasta la terminación, con degeneración de la vaina de mielina. El pericarion de la neurona lesionada muestra turgencia y el retículo endoplásmico se fragmenta como parte de la reacción cromatolítica.

y con esto se interrumpe la transmisión del nervio. En sentido distal a la lesión, la membrana se disgrega y se degenera la vaina de mielina. La sección proximal del axón también es afectada y puede mostrar degeneración retrógrada y morir. El cuerpo de la neurona lesionada (pericarion) muestra agrandamiento, el núcleo se desplaza a una posición excéntrica y se fragmenta el retículo endoplásmico áspero (**reacción cromatolítica**).

A partir de este momento el nervio comienza a regenerarse, y múltiples ramas pequeñas se proyectan en la vía que había seguido el axón (gemación regeneradora). Los axones a veces se dirigen a sus puntos originales previos, en particular en sitios como la unión neuromuscular. Sin embargo, la regeneración nerviosa suele ser limitada porque los axones quedan "atrapados" en la maraña de la zona de daño hístico, en el sitio en que se produjo su interrupción. Dicha dificultad ha sido menor con la administración de neurotrofinas (véase cap. 4).

Cuando se corta el nervio motor del músculo estriado y se permite que regenere, el músculo se vuelve cada vez más sensible a la acetilcolina. Esta es llamada **hipersensibilidad por desnervación** o **supersensibilidad**. En circunstancias normales, los receptores nicotínicos se encuentran solo en la vecindad de la placa motora terminal, en el sitio en que termina el axón del nervio motor; cuando este se secciona, hay proliferación notable de receptores nicotínicos en una región amplia de la unión neuromuscular. También en las uniones de tipo autónomo aparece supersensibilidad de desnervación en músculo liso, que a diferencia del estriado no muestra atrofia cuando se desnerva, pero se vuelve hiperreactivo al mediador químico que normalmente lo activa. Dicha hiperreactividad se demuestra por medios farmacológicos y no por la sección real del tronco nervioso. El uso prolongado de un fármaco como la reserpina, hace que se agoten las reservas del transmisor e impide que el órgano efector quede expuesto a la noradrenalina por un periodo largo. Una vez que se interrumpe el uso del fármaco, los músculos liso y cardiaco mostrarán hipersensibilidad a la liberación ulterior del neurotransmisor.

La hipersensibilidad por desnervación tiene múltiples causas. Como se indica en el capítulo 2, la deficiencia de un mensajero químico determinado casi siempre genera un incremento de los receptores. Otro hecho es la falta de recaptación de los neurotransmisores secretados.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las terminaciones de las fibras presinápticas muestran ensanchamientos llamados botones terminales o sinápticos. La terminación presináptica está separada de la estructura postsináptica por el espacio sináptico (sinapsis). La membrana postsináptica contiene receptores de neurotransmisores y por lo común una "concentración" postsináptica llamada densidad postsináptica.
- En las sinapsis químicas, un impulso del axón presináptico hace que secrete un neurotransmisor que se difundirá a través de la sinapsis y se fijará a los receptores postsinápticos y con ello desencadenará fenómenos que abren o cierran conductos en la membrana de la neurona posináptica. A nivel de las sinapsis eléctricas se acercan las membranas de las neuronas presináptica y postsináptica y las uniones comunicantes forman "puentes" de baja resistencia a través de los cuales pasan iones con facilidad relativa de una neurona a la siguiente.
- Un potencial postsináptico excitador se produce por la despolarización de la célula postsináptica después de una latencia de 0.5 ms; el transmisor excitador abre los conductos iónicos de sodio o calcio en la membrana postsináptica, lo cual genera una corriente hacia el interior. Un potencial postsináptico inhibidor surge por la hiperpolarización de la célula postsináptica; puede generarse por el aumento localizado en el transporte de iones cloro. Los potenciales postsinápticos excitador e inhibidor lentos aparecen después de una latencia de 100 a 500 ms en los ganglios autonómicos; los músculos cardiaco y liso, así como las neuronas corticales. Los potenciales postsinápticos excitadores se deben a disminuciones en la conductancia de iones potasio y los potenciales postsinápticos inhibidores lentos se producen por aumentos en la conductancia de iones potasio.
- La inhibición postsináptica durante un potencial postsináptico inhibidor se llama inhibición directa. Esta última se debe a los efectos de descargas previas en la neurona postsináptica; por ejemplo, la célula postsináptica no puede activarse en el curso de su periodo refractario. La inhibición presináptica es un proceso mediado por neuronas cuyas terminaciones se conectan con terminaciones excitadoras; de esta manera, se forman sinapsis axoaxónicas como respuesta a la activación de la terminación presináptica. La activación de los receptores presinápticos aumenta la conductancia de iones cloro, lo cual disminuye el tamaño de los potenciales de acción que llegan a la terminación excitadora, lo que reduce la entrada de iones calcio y la cantidad de transmisor.
- La terminación axónica de neuronas motoras establece sinapsis en la lámina terminal motora en la membrana de músculo estriado para formar la unión neuromuscular. El impulso que llega en la terminación del nervio motor permite la penetración de calcio que induce la exocitosis de las vesículas sinápticas que contienen acetilcolina. Estas últimas se difunden y fijan a los receptores colinérgicos nicotínicos en la lámina terminal motora y ello hace que aumente la conductancia del sodio y el potasio; la penetración del sodio induce la aparición del potencial de lámina terminal y la despolarización ulterior de la membrana muscular vecina. Los potenciales de acción son generados y conducidos a lo largo de la fibra muscular y ello a su vez desencadena la contracción muscular.
- Cuando un nervio es lesionado y se degenera la estructura postsináptica poco a poco se torna muy sensible al transmisor liberado por el nervio, situación que se ha llamado hipersensibilidad o supersensibilidad de desnervación.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. De los siguientes fenómenos electrofisiológicos: ¿Cuál tiene la segunda mitad que corresponde de modo correcto con el cambio en las corrientes iónicas que originaron el fenómeno?
   A. Potenciales postsinápticos inhibidores rápidos (IPSP) y cierre de conductos de fluoruro
   B. Potenciales postsinápticos excitadores rápidos (EPSP) con incremento de la conductancia de calcio
   C. Potencial de lámina terminal e incremento de la conductancia de sodio
   D. Inhibición presináptica y cierre de los conductos de potasio regulado por voltaje
   E. EPSP lento y aumento de la conductancia de potasio.

2. De los siguientes procesos fisiológicos: ¿Cuál no corresponde correctamente con la mitad que indica la estructura?
   A. Transmisión eléctrica: unión comunicante
   B. Inhibición por retroalimentación negativa: célula de Renshaw
   C. Fijación y fusión de la vesícula sináptica: terminación nerviosa presináptica
   D. Potencial de placa terminal: receptor colinérgico muscarínico
   E. Generación del potencial de acción: segmento inicial.
3. El inicio de un potencial de acción en el músculo estriado:
   A. requiere facilitación espacial
   B. necesita facilitación temporal
   C. se inhibe con una concentración alta de iones calcio en la unión neuromuscular
   D. requiere la liberación de noradrenalina
   E. necesita la liberación de acetilcolina.
4. Una mujer de 35 años de edad consulta a su médico y le informa debilidad de los músculos extraoculares y de las extremidades. Declara que se siente bien cuando se levanta en la mañana, pero la debilidad comienza poco después de iniciar la actividad. La debilidad mejora con el reposo. La sensibilidad parece normal. El médico la trata con un inhibidor de la colinesterasa y nota la recuperación inmediata de la fuerza muscular. El médico diagnostica:
   A. síndrome de Lambert-Eaton
   B. miastenia grave
   C. esclerosis múltiple
   D. enfermedad de Parkinson
   E. distrofia muscular.
5. Mujer de 55 años con una neuropatía de tipo autónomo que interrumpió los impulsos de nervios simpáticos al músculo dilatador de la pupila del ojo derecho. El oftalmólogo, en tanto exploraba los ojos, colocó una gota de fenilefrina en estos. El ojo derecho se dilató mucho más que el izquierdo; esto sugiere que:
   A. El nervio simpático al ojo derecho se había regenerado
   B. Los impulsos del nervio simpático al ojo derecho permanecieron intactos y compensaron la "pérdida" del nervio simpático
   C. La fenilefrina bloqueó el músculo constrictor pupilar del ojo derecho
   D. Surgió supersensibilidad de desnervación
   E. El ojo izquierdo también tuvo lesión nerviosa y por ello no reaccionó como se hubiera esperado.
6. Mujer de 47 años que fue hospitalizada después de náusea y vómito por dos días y que después mostró intensa debilidad muscular y síntomas del sistema nervioso como ptosis y disfagia. Indicó que había comido en un restaurante la noche anterior que comenzaran sus síntomas. Los estudios de laboratorio mostraron la presencia de *Clostridium botulinum*. Las neurotoxinas de ese tipo:
   A. bloquean la recaptación de neurotransmisores en las terminaciones presinápticas
   B. a semejanza de la toxina tetánica, se fijan de manera sensible a la membrana presináptica en la unión neuromuscular
   C. llegan al pericarion de la neurona motora por difusión en la médula espinal
   D. ejercen sus efectos adversos al actuar a nivel central y no periférica
   E. como la toxina botulínica, impide la liberación de acetilcolina de las neuronas motoras y se debe a separación de proteínas propias de sinaptosomas o proteínas de membranas propias de la vesícula.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Di Maoi V: Regulation of information passing by synaptic transmission: A short review. Brain Res 2008;1225:26.

Hille B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer Associates, 2001.

Magee JC: Dendritic integration of excitatory synaptic input. Nature Rev Neurosci 2000;1:181.

Sabatini B, Regehr WG: Timing of synaptic transmission. Annu Rev Physiol 1999;61:521.

Van der Kloot W, Molg J: Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. Physiol Rev 1994;74:899.

WuH, Xiong WC, Mei L: To build a synapse: signaling pathways in neuromuscular junction assembly. Development 2010;137:1017.

CAPÍTULO 7

Neurotransmisores y neuromoduladores

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Enumerar los principales tipos de neurotransmisores.
- Resumir los pasos que intervienen en la biosíntesis, la liberación, la acción y la eliminación en la hendidura sináptica de los principales neurotransmisores.
- Describir los diversos tipos de receptores de aminoácidos, acetilcolina, monoaminas, ATP, opioides, óxido nítrico y canabinoides.
- Identificar los péptidos opioides endógenos, sus receptores y sus funciones.

INTRODUCCIÓN

Las terminaciones nerviosas se han denominado transductores biológicos que convierten la energía eléctrica en energía química. Una observación realizada por el farmacólogo alemán Otto Loewi sirve de fundamento para el concepto de la neurotransmisión química; por ella se hizo merecedor del premio Nobel de fisiología y medicina en 1936. Este investigador proporcionó la primera prueba decisiva de que un mensajero químico era liberado por el nervio vago que inerva al corazón para reducir la frecuencia cardiaca. El diseño experimental le surgió en un sueño el domingo de semana santa de 1920. Despertó del sueño, garabateó unas notas que por la mañana eran indescifrables. A la siguiente noche, volvió a tener el sueño y se dirigió a su laboratorio a las 3:00 a.m. para llevar a cabo un experimento simple en el corazón de un sapo. Aisló los corazones de dos sapos, uno con inervación y otro sin inervación. Los dos corazones estaban conectados a cánulas llenas de solución salina. Estimuló el nervio vago del primer corazón y luego transfirió la solución salina del corazón al que no estaba inervado. La frecuencia de sus contracciones disminuyó como si se hubiese estimulado su nervio vago. Loewi designó con el término *vagusstoff* a la sustancia química liberada por el nervio vago. No mucho tiempo después, se identificó que era acetilcolina. Loewi también demostró que cuando se estimulaba el nervio simpático del primer corazón su líquido de salida pasaba al segundo corazón, aumentaba la frecuencia de contracción del corazón "donante" como si se hubiesen estimulado sus fibras simpáticas. Estos resultados demostraron que las terminaciones nerviosas liberan sustancias químicas que modifican la función cardiaca en respuesta a la estimulación de su inervación.

TRANSMISIÓN QUÍMICA DE LA ACTIVIDAD SINÁPTICA

El proceso de transmisión en una sinapsis química comprende varios pasos comunes sin importar el tipo de mediador químico que intervenga. Los primeros pasos son la síntesis y el almacenamiento del **neurotransmisor**, la primera por lo general en la terminación nerviosa y el segundo en **microvesículas sinápticas**. Esto va seguido de la liberación de la sustancia química hacia la **hendidura sináptica** en respuesta a los impulsos nerviosos. El neurotransmisor secretado puede entonces actuar sobre **receptores** localizados en la membrana de la neurona postsináptica, el órgano efector (p. ej., músculo o glándula) o incluso en la terminación nerviosa presináptica. Los pasos finales en este proceso llevan a la terminación de las acciones del neurotransmisor y comprenden la difusión para alejarla de la hendidura sináptica, la reabsorción en la terminación nerviosa y la degradación enzimática. Todos estos procesos, más los fenómenos que ocurren en la neurona postsináptica, son regulados por múltiples factores fisiológicos y pueden modificarse con fármacos. Por tanto, los farmacólogos (en teoría) deben ser capaces de producir fármacos que regulen no sólo a actividad motora somática y visceral, sino también las emociones, la conducta y todas las demás funciones complejas del cerebro. Algunas sustancias químicas liberadas por las neuronas tienen efectos directos escasos o nulos por sí mismas pero pueden modificar los efectos de los neurotransmisores. A estas sustancias químicas se les llama **neuromoduladores**.

QUÍMICA DE LOS TRANSMISORES

Muchos neurotransmisores y enzimas involucradas en su síntesis y catabolismo se han localizado en las terminaciones nerviosas mediante **inmunohistoquímica**, una técnica en la cual anticuerpos contra una determinada sustancia son marcados y aplicados al cerebro y a otros tejidos. Los anticuerpos se unen a la sustancia y luego se determina la ubicación de la sustancia localizando el marcador con microscopio de luz o electrónico. Asimismo, una herramienta útil ha sido la **histoquímica de hibridación *in situ***, que permite localizar mRNA para la síntesis de enzimas o receptores específicos.

Existen dos clases principales de sustancias químicas que hacen las veces de neurotransmisores y neuromoduladores: los transmisores de moléculas pequeñas y los transmisores de moléculas grandes. Los transmisores de molécula pequeña son aminoácidos (p. ej., **glutamato**, **GABA** y **glicina**), **acetilcolina**, monoaminas (p. ej., **noradrenalina**, **adrenalina**, **dopamina** y **serotonina**) y **trifosfato de adenosina (ATP)**. Los transmisores de molécula grande son los neuropéptidos como **sustancia P**, **encefalina**, **vasopresina** y otros más. En general, los neuropéptidos tienen la misma ubicación que uno los neurotransmisores de molécula pequeña **(cuadro 7-1)**.

La **figura 7-1** muestra la biosíntesis de algunos transmisores de molécula pequeña, frecuentes, que son liberados por neuronas del sistema nervioso central (SNC) o del sistema nervioso periférico. La **figura 7-2** muestra la ubicación de los principales grupos de neuronas que contienen noradrenalina, adrenalina, dopamina y acetilcolina. Estos son algunos de los principales sistemas neuromoduladores centrales.

CUADRO 7-1 Ejemplos de la misma ubicación de transmisores de molécula pequeña con neuropéptidos

Transmisor de molécula pequeña	Neuropéptido
Glutamato	Sustancia P
GABA	Colecistocinina, encefalina, somatostatina, sustancia P, hormona liberadora de tirotropina
Glicina	Neurotensina
Acetilcolina	Proteína relacionada con el gen de la calcitonina, encefalina, galamina, hormona liberadora de gonadotropina, neurotensina, somatostatina, sustancia P, polipéptido intestinal vasoactivo
Dopamina	Colecistocinina, encefalina, neurotensina
Noradrenalina	Encefalina, neuropéptido Y, neurotensina, somatostatina, vasopresina
Adrenalina	Encefalina, neuropéptido Y, neurotensina, sustancia P
Serotonina	Colecistocinina, encefalina, neuropéptido Y, sustancia P, polipéptido intestinal vasoactivo

RECEPTORES

La acción de un mediador químico sobre su estructura terminal depende más del tipo de receptor sobre el cual actúa que de las propiedades del propio mediador. La clonación y otras técnicas de biología molecular han permitido avances espectaculares en el conocimiento de la estructura y la función de los receptores para los neurotransmisores y otros mensajeros químicos. Los receptores individuales, junto con sus ligandos (las moléculas que se unen a ellos), se describen en los siguientes apartados del capítulo. Sin embargo, han surgido cinco temas que deben mencionarse en esta exposición inicial.

En primer lugar, en todo ejemplo estudiado con detalle hasta el momento, cada mediador químico tiene el potencial de actuar sobre muchos subtipos de receptores. Así, por ejemplo, la noradrenalina actúa sobre los receptores adrenérgicos α_1, α_2, β_1, β_2 y β_3. Desde luego, esto multiplica los posibles efectos de un determinado ligando y vuelve más selectivos sus efectos en una determinada célula.

En segundo lugar hay receptores en los elementos presinápticos y al mismo tiempo sinápticos para muchos transmisores secretados. Un tipo de receptor presináptico llamado **autorreceptor** suele inhibir la secreción adicional del transmisor y proporciona un control de retroalimentación. Por ejemplo, la noradrenalina actúa sobre los receptores presinápticos α_2 para inhibir la secreción adicional de noradrenalina. Un segundo tipo de receptor presináptico se llama **heterorreceptor** cuyo ligando es una sustancia química diferente al transmisor liberado por la terminación nerviosa en la cual está ubicado el receptor. Por ejemplo, la noradrenalina actúa sobre un heterorreceptor en una terminal nerviosa colinérgica para inhibir la liberación de acetilcolina. En algunos casos, los receptores presinápticos facilitan la liberación de neurotransmisores.

En tercer lugar, aunque hay muchos neurotransmisores y muchos subtipos de receptores para cada ligando, los receptores tienden a agruparse en dos grandes familias por lo que respecta a estructuras y función: **conductos controlados por ligando** (también conocidos como **receptores ionotrópicos**) y **receptores metabótropos**. En el caso de los receptores ionótropos, un conducto de membrana se abre cuando un ligando se une al receptor; y la activación del conducto por lo general desencadena un incremento breve (de hasta unas décimas de milisegundos) en la conductancia iónica. En consecuencia, estos receptores son importantes para la transmisión sináptica. Los receptores metabótropos son receptores de siete dominios transmembrana acoplados a la proteína G (GPCR, *G-protein-couple dreceptors*) y la unión de un neurotransmisor a estos receptores inicia la producción de un segundo mensajero que modula los conductos controlados por voltaje en las membranas neuronales. En el **cuadro 7-2** se enumeran los receptores de algunos neurotransmisores y neuromoduladores, junto con sus segundos mensajeros principales y, cuando se han documentado, sus efectos netos sobre los conductos iónicos. Cabe notar que este cuadro es una simplificación excesiva. Por ejemplo, la activación de los receptores adrenérgicos α_2 disminuye las concentraciones intracelulares de cAMP pero hay datos indicativos de que la proteína G activada por los receptores presinápticos adrenérgicos α_2 también actúan directamente sobre los conductos de Ca^{2+} e inhiben la liberación de noradrenalina.

En cuarto lugar, los receptores están concentrados en cúmulos en la membrana postsináptica cerca de las terminaciones de las

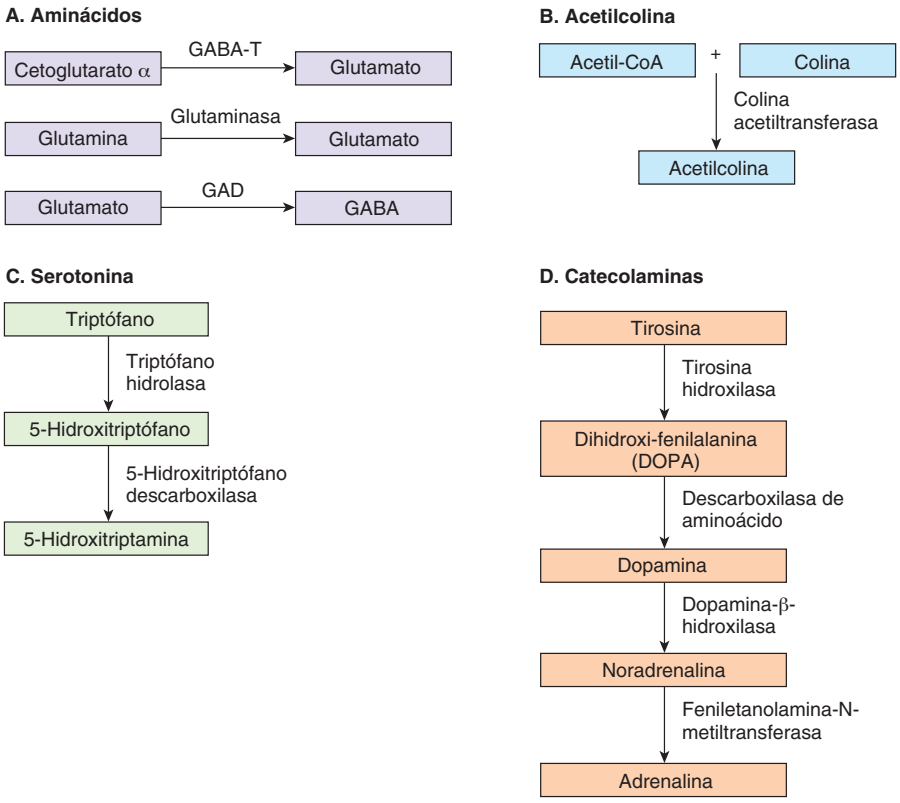


FIGURA 7-1 Biosíntesis de algunos neurotransmisores de molécula pequeña comunes. A) El glutamato es sintetizado en el ciclo de Krebs mediante la conversión de cetoglutarato α en el aminoácido a través de la enzima transferasa de ácido aminobutírico γ (GABA-T) o en las terminaciones nerviosas mediante la hidrólisis de glutamina por la enzima glutaminasa. GABA se sintetiza por la conversión de glutamato por la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD). **B)** La acetilcolina es sintetizada en el citoplasma a partir de acetil Co-A y la colina por la enzima colina acetiltransferasa. **C)** La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido triptófano en un proceso de dos pasos: la hidroxilación enzimática de triptófano en 5-hidroxitriptófano y la descarboxilación enzimática de este producto intermedio para formar 5-hidroxitriptamina (también llamada serotonina). **D)** Las catecolaminas son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina mediante un proceso de múltiples pasos. La tirosina se oxida a dihidroxifenilalanina (DOPA) por la enzima tirosina hidroxilasa en el citoplasma de la neurona; DOPA es descarboxilada luego en dopamina. En las neuronas dopaminérgicas el proceso cesa en este punto. En las neuronas noradrenérgicas la dopamina es transportada al interior de las vesículas sinápticas, en las que se transforma en noradrenalina, por acción de la dopamina-β-hidroxilasa. En las neuronas que también contienen la enzima feniletanolamina-N-metiltransferasa, la noradrenalina es convertida en adrenalina.

neuronas que secretan los neurotransmisores que son específicos de ellos. Por lo general se debe a que contienen proteínas fijadoras específicas para los mismos.

En quinto lugar, en respuesta a la exposición prolongada a sus ligandos, la mayor parte de los receptores pierden su reactividad, es decir, experimentan **desensibilización**. Esta puede ser de dos tipos: **desensibilización homóloga**, con pérdida de la reactividad solo para el ligando específico y reactividad mantenida de la célula a otros ligandos; y **desensibilización heteróloga**, en la cual la célula también pierde la reactividad a los otros ligandos.

RECAPTACIÓN

Los neurotransmisores son transportados rápidamente desde la hendidura sináptica de nuevo hacia el citoplasma de las neuronas que los secretan a través de un proceso llamado **recaptación**, que conlleva la acción de un transportador de membrana dependiente de Na^+ de gran afinidad. La figura 7-3 ilustra el principio de la recaptación de noradrenalina liberada por un nervio posganglionar simpático. Tras la liberación de noradrenalina hacia la hendidura sináptica, rápidamente es dirigida de nuevo hacia la terminación nerviosa simpática, por un **transportador de noradrenalina (NET, *norepinephrine transporter*)**. Una porción de la noradrenalina que vuelve a entrar a la neurona es secuestrada hacia las vesículas sinápticas a través del **transportador de monoamina microvesicular (VMAT, *vesicular monoamine transporter*)**. Existen transportadores de membrana y microvesiculares análogos a otros neurotransmisores de molécula pequeña que se liberan en otras sinapsis del sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico.

La recaptación es un factor importante para finalizar la acción de los transmisores y cuando es inhibida, aumentan y se prolongan los efectos del transmisor. Esto tiene consecuencias clínicas. Por ejemplo, varios fármacos antidepresivos eficaces son inhibidores de la recaptación de aminotransmisores y la cocaína puede inhibir la recaptación de dopamina. La captación de glutamato hacia las neuronas y la glia es importante pues el glutamato es una excitotoxina que puede destruir las células al estimularlas en exceso (recuadro clínico 7-1). Hay informes de que durante la isquemia y la anoxia, la

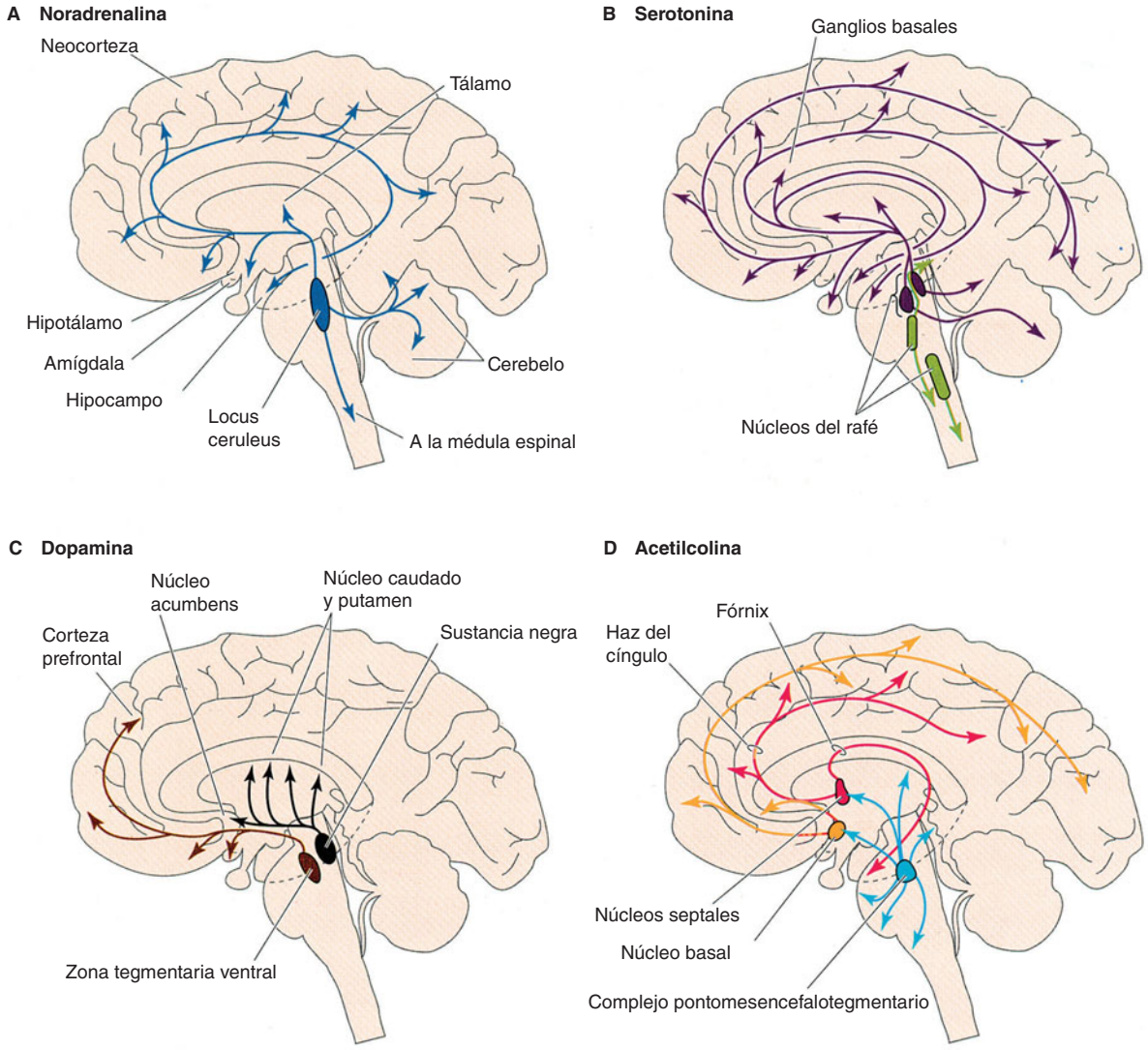


FIGURA 7-2 **Cuatro sistemas de neuromoduladores centrales conectados de manera difusa. A)** Neuronas noradrenérgicas en el locus cerúleo inervan la médula espinal, el cerebelo, varios núcleos del hipotálamo, el tálamo, el telencéfalo basal y la neocorteza. **B)** La neurona serotoninérgica en los núcleos del rafé se proyectan a hipotálamo, sistema límbico, neocorteza, cerebelo y médula espinal. **C)** Las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra se proyectan al cuerpo estriado y las de la zona tegmentaria ventral del mesencéfalo se proyectan a la corteza prefrontal y al sistema límbico. **D)** Las neuronas colinérgicas en el complejo proencefálico basal se proyectan al hipocampo y la neocorteza y las del complejo colinérgico pontomesencefalotegmentario se proyectan al tálamo dorsal y al proencéfalo. (Reproducido con autorización de Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology*. St. Louis, MD: Elsevier, 2005.)

pérdida de neuronas aumenta a causa de que se inhibe la recaptación de glutamato.

TRANSMISORES DE MOLÉCULA PEQUEÑA

La fisiología sináptica es un campo complejo de expansión rápida que no es pertinente abordar con detalle en este libro. Sin embargo, es apropiado resumir la información en torno a los neurotransmisores principales y sus receptores.

AMINOÁCIDOS EXCITADORES E INHIBIDORES

Glutamato

El **glutamato** es el principal transmisor excitador presente en el cerebro y en la médula espinal y se ha calculado que interviene en 75% de la transmisión de los impulsos excitadores en el sistema nervioso central. Hay dos vías definidas que intervienen en la síntesis de glutamato (fig. 7-1). En una vía, el **cetoglutarato α** producido por el ciclo de Krebs se convierte en glutamato por la **enzima**

CUADRO 7-2 Farmacología de una selección de receptores de algunos neurotransmisores de molécula pequeña

Neurotransmisor	Receptor	Segundo mensajero	Efectos netos en el conducto	Agonistas	Antagonistas
Glutamato	AMPA		$\uparrow Na^+$, K^+	AMPA	CNQX, DNQX
	Kainato		$\uparrow Na^+$, K^+	Kainato	CNQX, DNQX
	NMDA		$\uparrow Na^+$, K^+, Ca^{2+}	NMDA	AP5, AP7
	$mGluR_1$	$\uparrow$cAMP, IP_3, DAG	$\downarrow K^+$, $\uparrow Ca^{2+}$	DHPG	
	$mGluR_5$	$\uparrow IP_3$, DAG	$\downarrow K^+$, $\downarrow Ca^{2+}$	Quiscualato	
	$mGluR_2$, $mGluR_3$	$\downarrow$cAMP	$\downarrow K^+$, Ca^{2+}	DCG-IV	
	$mGluR_4$, $mGluR_{6-7}$	$\downarrow$cAMP	$\downarrow Ca^{2+}$	L-AP4	
GABA	$GABA_A$		$\uparrow Cl^-$	Muscimol	Dicuculina, gabazina, picrotoxina
	$GABA_B$	$\uparrow IP_3$, DAG	$\uparrow K^+$, $\downarrow Ca^{2+}$	Baclofeno	Saclofeno
Glicina	Glicina		$\uparrow Cl^-$	Taurina, alanina β	Estricnina
Acetilcolina	N_M		$\uparrow Na^+$, K^+	Nicotina	Tubocurarina, trietiyoduro de galamina
	N_N		$\uparrow Na^+$, K^+	Nicotina, lobelina	Trimetafán
	M_1, M_3, M_5	$\uparrow IP_3$, DAG	$\uparrow Ca^{2+}$	Muscarina, betanecol, oxotremorina (M_1)	Atropina, pirenciclina (M_1)
	M_2, M_4	$\downarrow$cAMP	$\uparrow K^+$	Muscarina, betanecol (M_2)	Atropina, tropicamida (M_4)
Noradrenalina	α_1	$\uparrow IP_3$, DAG	$\downarrow K^+$	Fenilefrina	Prazosina, tamsulosina
	α_2	$\downarrow$cAMP	$\uparrow K^+$, $\downarrow Ca^{2+}$	Clonidina	Yohimbina
	β_1	$\uparrow$cAMP	$\downarrow K^+$	Isoproterenol, dobutamina	Atenolol, esmolol
	β_2	$\uparrow$cAMP		Albuterol	Butoxamina
Serotonina	$5HT_{1A}$	$\downarrow$cAMP	$\uparrow K^+$	8-OH-DPAT	Metergolina, spiperona
	$5HT_{1B}$	$\downarrow$cAMP		Sumatriptán	
	$5HT_{1D}$	$\downarrow$cAMP	$\downarrow K^+$	Sumatriptán	
	$5HT_{2A}$	$\uparrow IP_3$, DAG	$\downarrow K^+$	Dobutamina	Ketanserina
	$5HT_{2C}$	$\uparrow IP_3$, DAG		α-Metil-5-HT	
	$5HT_3$		$\uparrow Na^+$	α-Metil-5-HT	Ondansetrón
	$5HT_4$	$\uparrow$cAMP	$\downarrow K^+$	5-Metoxitriptamina	

8-OH-DPAT, 8-hidroxi-N,N-dipropil-2-aminotetralina; AMPA, α-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato; DAG, diacilglicerol; DCG-IV, 2-(2,3-dicarboxiciclopropil) glicina; DHPG, 3,5-dihidroxifenilglicina; IP_3, inositol trifosfato; L-AP4, 2-amino-4-fosfonobutirato; NMDA, N-metil D-aspartato.

GABA transaminasa (GABA-T). En la segunda vía, el glutamato es liberado por la terminación nerviosa hacia la hendidura sináptica mediante una exocitosis dependiente de Ca^{2+} y transportado a través de un **transportador de recaptación de glutamato** hacia la glia, donde es convertido en **glutamina** por la enzima **glutamina sintetasa** (fig. 7-4). La glutamina luego se difunde de nuevo hacia la terminación nerviosa donde se vuelve a hidrolizar a glutamato bajo la acción de la enzima **glutaminasa**. Además de la captación del glutamato liberado hacia la glia, los transportadores de membrana también regresan glutamato directamente hacia la terminación nerviosa. En las neuronas glutamatérgicas, el glutamato está altamente concentrado en las microvesículas sinápticas gracias a un **transportador de glutamato microvesicular**.

Receptores de glutamato

El glutamato actúa sobre los receptores ionotrópicos y metabótropos en el SNC (fig. 7-4). Existen tres subtipos de receptores de glutamato ionotrópicos, cada uno de los cuales recibe el nombre de su agonista relativamente específico. Estos son los **receptores** de **AMPA** (*α-amino-3-hidroxi-5-metil isoxasol-4-propionato*), de **kainato** (el kainato es un ácido que se aísla de las algas) y de **NMDA** (N-metil-

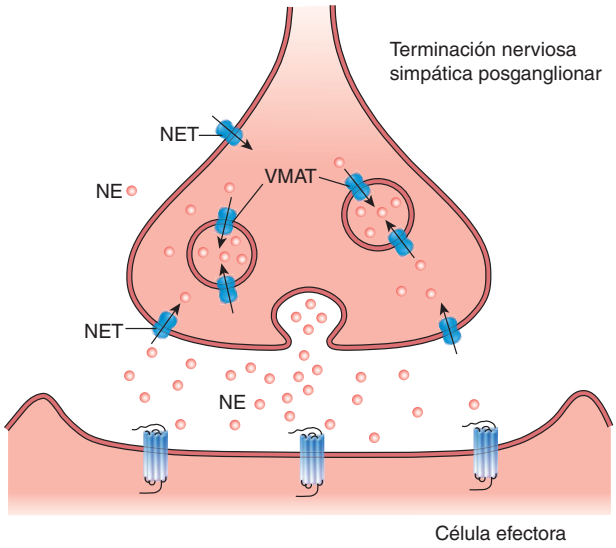


FIGURA 7-3 Destino de las monoaminas secretadas en las uniones sinápticas. En cada neurona secretora de monoaminas, la monoamina se sintetiza en el citoplasma y su concentración en los gránulos secretorios se mantienen gracias a los dos transportadores de monoaminas microvesiculares (VMAT). La monoamina es secretada mediante exocitosis de los gránulos y actúa sobre receptores acoplados a las proteínas G. En este ejemplo, la monoamina es la noradrenalina que actúa sobre los receptores adrenérgicos. Muchos de estos receptores son postsinápticos, pero algunos son presinápticos y otros están situados en la glia. Además, hay una reabsorción considerable de la monoamina hacia el citoplasma de la terminal presináptica por medio de un transportador de monoamina, en este caso el transportador de noradrenalina (NET). (Modificado con autorización de Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic and Clinical Pharmacology*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2009.)

D-aspartato). En el cuadro 7-2 se resumen algunas de las principales propiedades de estos receptores. Los receptores de glutamato ionotrópicos son tetrámeros que constan de diferentes subunidades cuyos dominios helicoidales abarcan tres veces las membranas y una secuencia corta que forma el poro del canal. Se han identificado cuatro subunidades de AMPA (GluR1–GluR4), cinco de kainato (GluR5–GluR7, KA1, KA2), y cinco de NMDA (NR1, NR2A–NR2D) y cada una es codificada por un gen diferente.

La liberación de glutamato y su unión a receptores de AMPA o kainato permite principalmente la entrada de Na^+ y la salida de K^+, lo que contribuye a los potenciales postsinápticos excitadores rápidos (EPSP, *excitatory postsynaptic potential*). La mayor parte de los receptores de AMPA tienen escasa permeabilidad al Ca^{2+}, pero la falta de subunidades determinadas en el complejo del receptor en algunos lugares permite la entrada de Ca^{2+}, lo cual puede contribuir al efecto excitotóxico del glutamato (recuadro clínico 7-1).

La activación del receptor de NMDA permite la entrada de cantidades relativamente grandes de Ca^{2+} junto con Na^+. Cuando el glutamato se acumula en cantidades excesivas en la hendidura sináptica, la entrada de Ca^{2+} provocada por el receptor de NMDA hacia las neuronas constituye la principal base de las acciones excitotóxicas del glutamato. El receptor de NMDA es peculiar en varios aspectos (fig. 7-5). En primer lugar, la glicina facilita su función al unirse al receptor. De hecho, la unión a glicina es esencial para que el receptor responda al glutamato. En segundo lugar, cuando el glutamato se une al receptor de NMDA, se abre, pero cuando los potenciales de membrana son normales, el conducto es bloqueado por el Mg^{2+} extracelular. Este bloqueo se elimina solo cuando la neurona que contiene el receptor se despolariza parcialmente por la activación de los receptores de AMPA y kainato adyacentes. En tercer lugar, el potencial postsináptico excitador provocado por la activación de

RECUADRO CLÍNICO 7-1

Excitotoxinas

El **glutamato** suele ser eliminado del líquido extracelular del cerebro por sistemas de captación dependientes de Na^+ presentes en las neuronas y la glia, manteniéndose solo concentraciones micromolares de la sustancia química en el líquido extracelular pese a las concentraciones milimolares que se encuentran en el interior de las neuronas. Sin embargo, ocurren concentraciones excesivas de glutamato en respuesta a isquemia, anoxia, hipoglucemia o traumatismo. El glutamato y algunos de sus agonistas sintéticos son singulares en que cuando actúan sobre los cuerpos celulares de las neuronas, pueden producir tanta entrada de Ca^{2+} que las neuronas mueren. Este es el motivo por el cual se utiliza la microinyección de estas **excitotoxinas** en su investigación para producir lesiones definidas que destruyen cuerpos celulares neuronales sin afectar a los axones circunvecinos. Se están acumulando pruebas de que las excitotoxinas tienen una función importante en la lesión cerebral producida por una **apoplejía**. Cuando se obstruye una arteria cerebral, las células de la zona gravemente isquémica mueren. Las células circundantes parcialmente isquémicas pueden sobrevivir pero pierden su capacidad para mantener el gradiente de Na^+ transmembranario. Las concentraciones altas de Na^+ intracelular impiden la capacidad de los **astrocitos** de retirar el glutamato del líquido extracelular del cerebro. Por tanto, se acumula al grado en que ocurre daño excitotóxico y muerte celular en la **penumbra**, la región que rodea una zona completamente infartada. Además, la activación excesiva del receptor de glutamato puede contribuir a la fisiopatología de algunas enfermedades neurodegenerativas como son la **esclerosis lateral amiotrófica (ALS)**, la **enfermedad de Parkinson** y la **enfermedad de Alzheimer**.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El **riluzol** es un bloqueador de conducto controlado por voltaje que puede antagonizar a los receptores de NMDA. Se ha demostrado que lentifica el avance de la alteración y mejora de manera moderada la esperanza de vida de los pacientes con ALS. Otro antagonista de receptor de NMDA, la **memantina**, se ha utilizado para ralentizar la disfunción progresiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Un tercer antagonista de receptor de NMDA, la **amantadina**, junto con la **levodopa**, ha mostrado que mejora la función de pacientes con enfermedad de Parkinson.

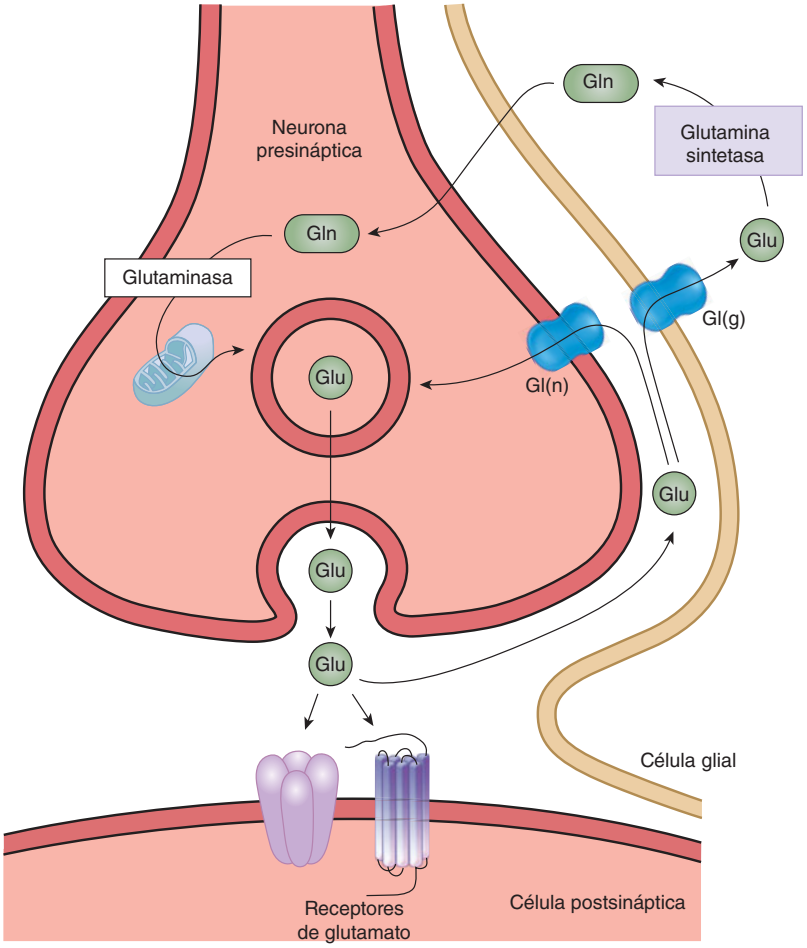


FIGURA 7-4 Fenómenos bioquímicos en la sinapsis glutamatérgica. El glutamato (Gly) es liberado hacia la hendidura sináptica mediante exocitosis dependiente de Ca^{2+}. El Gly liberado puede actuar sobre los receptores ionotrópicos y acoplados a la proteína G en la neurona postsináptica. La transmisión sináptica es terminada por el transporte activo de Gly mediante transportadores de glutamato dependientes de Na^+ situados en las membranas de la terminación presináptica [Gt(n)] y glia [Gt(g)]. En la glia, el Gly es convertido en glutamina (Gln) por la enzima glutamina sintetasa; la Gln se difunde luego hacia la terminación nerviosa donde es hidrolizada de nuevo a Gly por la enzima glutaminasa. En la terminación nerviosa, el Gly se concentra en alto grado en microvesículas sinápticas por la acción de un transportador de glutamato microvesicular.

receptores de NMDA es más lento que el desencadenado por la activación de los receptores de AMPA y de kainato.

Básicamente todas las neuronas del sistema nervioso central tienen receptores tanto de AMPA como de NMDA. Los receptores de kainato están situados en las terminaciones nerviosas presinápticas que secretan GABA y en varios lugares postsinápticos, muy notablemente en el hipocampo, el cerebelo y la médula espinal. Los receptores de kainato y AMPA se localizan en la glia lo mismo que en las neuronas, pero los receptores de NMDA solo están en las neuronas. La concentración de receptores de NMDA en el hipocampo es considerable y el bloqueo de estos receptores evita la **potenciación a largo plazo**, una facilitación prolongada de la transmisión en las vías neurales tras un breve periodo de estimulación de alta frecuencia. Por consiguiente, estos receptores bien pueden intervenir en la memoria y el aprendizaje (véase cap. 15).

La activación de los receptores de glutamato metabótropos (mGluR) conduce a un aumento del inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y el diacilglicerol (DAG) intracelulares o a una disminución de las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) (cuadro 7-2). Se conocen ocho subtipos de mGLuR. Estos receptores están situados en lugares presinápticos ($mGluR_{2\text{-}4,\ 6\text{-}8}$) y postsinápticos ($mGluR_{1,\ 5}$) y tienen una amplia distribución en el cerebro. Al parecer intervienen en la producción de la **plasticidad sináptica**, sobre todo en el hipocampo y el cerebelo. La activación de los autorreceptores de mGluR presinápticos en las neuronas del hipocampo limita la liberación de glutamato por estas neuronas. El bloqueo génico de mGluR1 produce incoordinación motriz grave y disfunciones del aprendizaje espacial.

Una característica de una sinapsis excitadora es la presentación de una zona engrosada llamada **densidad postsináptica** (**PSD, *postsynaptic density***) en la membrana de la neurona postsináptica. Esta es una estructura compleja que contiene receptores de glutamato ionotrópicos y proteínas de señalización, de andamiaje y citoesqueléticas. Las mGluR están situadas adyacentes a la densidad postsináptica.

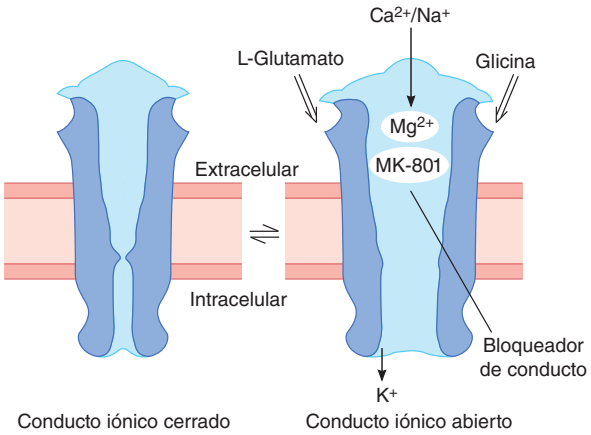


FIGURA 7-5 Representación esquemática del receptor de NMDA. Cuando la glicina y el glutamato se unen al receptor, se abre el conducto iónico cerrado (izquierda), pero en el potencial de membrana en reposo, el conducto es bloqueado por Mg^{2+} (derecha). Este bloqueo se elimina si la despolarización parcial es producida por otros impulsos que llegan a la neurona que contiene el receptor y Ca^{2+} y Na^{+} entran en la neurona. El bloqueo también puede ser producido por el fármaco maleato de dizocilpina (MK-801).

Farmacología de las sinapsis glutamatérgicas

En el cuadro 7-2 se muestran algunas de las propiedades farmacológicas de diversos tipos de receptores de glutamato, ejemplos de los agonistas que se unen a estos receptores y algunos de los antagonistas que impiden la activación de los receptores. Las aplicaciones clínicas de los fármacos que modulan la transmisión glutamatérgica aún se encuentran en investigación. Esto se debe a que la función del glutamato como neurotransmisor se descubrió mucho después que la de la mayor parte de los demás transmisores de molécula pequeña. No se identificó como neurotransmisor hasta el decenio de 1970, más de 50 años después del descubrimiento de la neurotransmisión química. Un campo de investigación de fármacos es la administración subaracnoidea o extradural de antagonistas de receptor NMDA para el tratamiento del dolor crónico.

GABA

El GABA es el mediador inhibidor principal presente en el encéfalo y media la inhibición presináptica y postsináptica. El GABA, que existe como aminobutirato β en los líquidos corporales, se forma mediante la descarboxilación de glutamato (fig. 7-1) bajo la acción de la enzima **glutamato descarboxilasa** (**GAD**, ***glutamate decarboxylase***) que se halla en las terminaciones nerviosas de muchas zonas del cerebro. El GABA se metaboliza principalmente por la transaminación a semialdehído succínico y luego a succinato en el ciclo del ácido cítrico. **GABA-T** es la enzima que cataliza la transaminación. Además, hay una recaptación activa de GABA a través del transportador de GABA. Un **transportador de GABA microvesicular** (**VGAT**, *vesicular GABA transporter*) transporta GABA y glicina hacia las microvesículas secretadas.

Receptores de GABA

Se han identificado tres subtipos de receptores de GABA: $GABA_A$, $GABA_B$ y $GABA_C$ (cuadro 7-2). Los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$ (fig. 7-6) tienen una amplia distribución en el SNC, en tanto que en los vertebrados adultos se encuentran receptores $GABA_C$ de manera casi exclusiva en la retina. Los receptores de $GABA_A$ y $GABA_C$ son ejemplos de receptores ionotrópicos cuya activación permite la penetración de Cl^- al interior de las neuronas para mediar la aparición de potenciales postsinápticos inhibidores

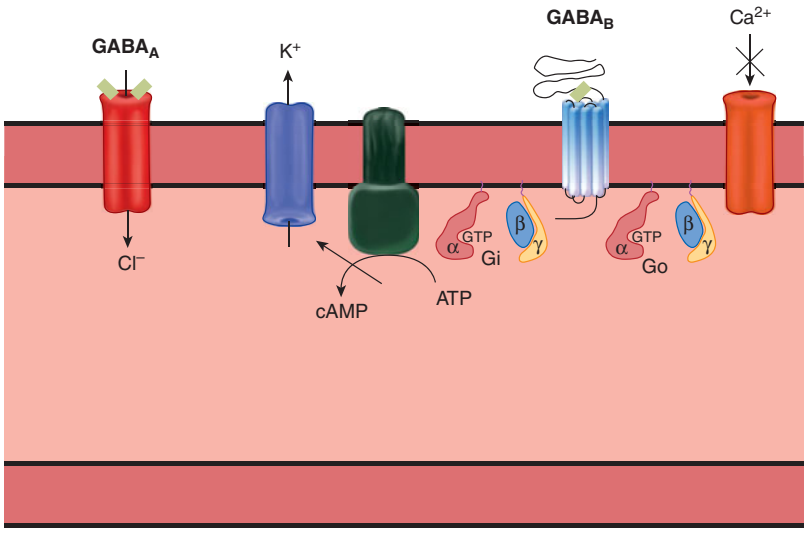


FIGURA 7-6 Esquema de los receptores de $GABA_A$ y $GABA_B$, en que se observan sus acciones principales. Dos moléculas de GABA (*rectángulos pequeños*) se unen al receptor de $GABA_A$ para permitir la entrada de Cl^- con el fin de mediar la aparición de potenciales postsinápticos inhibidores rápidos. Una molécula de GABA se une al receptor de $GABA_B$ que se acopla a la subunidad alfa de la proteína G; G_i inhibe la adenilil ciclasa para abril un conducto de K^+ y G_o inhibe la penetración del ion calcio.

rápidos (IPSP, *inhibitory postsynaptic potencials*). Los receptores $GABA_B$ son ejemplos de GPCR que están ligados por medio de proteínas G para modificar la penetración de los iones K^+ y Ca^{2+}; G_1 inhibe la abertura de un canal de K^+ por parte de la adenilil ciclasa y G_0 inhibe o retrasa la penetración de Ca^{2+}. La activación de los receptores de $GABA_B$ media la inhibición presináptica y la postsináptica lenta.

Los receptores $GABA_A$ son pentámeros constituidos por diversas combinaciones de seis subunidades α, cuatro β, cuatro γ, una δ y una ε. Esto le confiere propiedades considerablemente diferentes de un lugar a otro. Sin embargo, la mayor parte de los receptores $GABA_A$ sinápticos tienen dos subunidades α, dos β y una γ (fig. 7-6). Los receptores $GABA_A$ en las dendritas, los axones o los somas a menudo contienen subunidades δ y ε en lugar de la subunidad γ. Los receptores $GABA_C$ son relativamente simples por cuanto constituyen pentámeros de tres subunidades ρ con diversas combinaciones.

Hay una estimulación crónica de bajo nivel de los receptores $GABA_A$ en el sistema nervioso central que es facilitada por el GABA en el líquido intersticial. Esta estimulación de fondo reduce el "ruido" causado por la descarga incidental de los miles de millones de unidades neurales y mejora considerablemente la tasa señal/ruido en el cerebro.

Farmacología de las sinapsis gabaérgicas

En el cuadro 7-2 se muestran algunas de las propiedades farmacológicas de los receptores GABA, incluidos ejemplos de agonistas que se unen a receptores y algunos de los antagonistas que evitan la activación de estos receptores. El incremento de la conductancia de Cl^- producida por los receptores $GABA_A$ lo potencializan las **benzodiazepinas** (como el diazepam). Por consiguiente, son ejemplos de neuromoduladores. Tales fármacos tienen una notable actividad ansiolítica y son relajantes musculares eficaces, anticonvulsivos y sedantes. Las benzodiazepinas se unen a subunidades α de los receptores $GABA_A$. Los **barbitúricos** como el **fenobarbital** son anticonvulsivos eficaces porque favorecen la inhibición mediada por el receptor $GABA_A$ y también suprimen la excitación mediada por el receptor AMPA. Las acciones anestésicas de los barbitúricos (**tiopental**, **pentobarbital** y **metohexital**) se deben a sus efectos como agonistas en los receptores $GABA_A$ y también a que neuromodulan la transmisión de GABA. La variación regional de las acciones del anestésico en el cerebro al parecer es paralela a la variación y los subtipos de receptores $GABA_A$. Otros anestésicos inhalados no actúan incrementando la actividad del receptor GABA; más bien, inhiben a los receptores de NMDA y AMPA.

Glicina

La glicina tiene efectos tanto excitadores como inhibidores en el SNC. Cuando se une a los receptores de NMDA, los sensibiliza más a las acciones del glutamato. La glicina puede derramarse sobre las uniones sinápticas hacia el líquido intersticial y en la médula espinal; por ejemplo, puede facilitar la transmisión del dolor por los receptores de NMDA en el asta dorsal. Sin embargo, también interviene parcialmente en la inhibición directa, sobre todo en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Al igual que el GABA, actúa aumentando la conductancia de Cl^-. Su acción es antagonizada por la estricnina. El cuadro clínico de las convulsiones y la hiperactividad muscular producida por la estricnina resaltan la importancia de la inhibición postsináptica en la función neural normal. El receptor de glicina que interviene en la inhibición es un conducto de Cl^-. Es un pentámero constituido por dos subunidades: la subunidad α fijadora de ligando y la subunidad β estructural. Hay tres clases de neuronas que intervienen en la inhibición directa en la médula espinal: neuronas que secretan glicina, neuronas que secretan GABA y las que secretan ambos. Las neuronas que secretan solo glicina tienen el transportador de glicina GLYT2, las que secretan solo GABA tienen GAD y las que secretan glicina y GABA tienen ambos. Este tercer tipo de neurona tiene especial interés pues las neuronas parecen tener glicina y GABA en las mismas vesículas.

Acetilcolina

La acetilcolina es el transmisor en la unión neuromuscular, en los ganglios neurovegetativos y en las uniones de nervio parasimpático-órgano terminal posganglionares, así como algunas uniones nervio simpático-órgano terminal posganglionares (véase cap. 13). De hecho, la acetilcolina es el transmisor liberado por todas las neuronas que salen del SNC (pares craneales, neuronas motoras y neuronas preganglionares). La acetilcolina también se encuentra en el complejo proencefálico basal (núcleos septales y núcleo basal), que se proyecta hacia el hipocampo y la neocorteza, así como el complejo colinérgico pontomesencefálico, que se proyecta hacia el tálamo dorsal y el proencéfalo (fig. 7-2). Estos sistemas intervienen en la regulación de los estados de sueño y vigilia, aprendizaje y memoria (véanse caps. 14 y 15).

La acetilcolina en su mayor parte está concentrada en pequeñas microvesículas sinápticas claras con altas concentraciones en las terminales de las **neuronas colinérgicas**. Se sintetiza en la terminal nerviosa a partir de colina y acetil-CoA por la acción de la enzima **colina acetiltransferasa** (**ChAT**, ***choline acetyltransferase***) (figs. 7-1 y 7-7). La colina utilizada en la síntesis de acetilcolina es transportada desde el espacio extracelular hasta la terminación nerviosa a través de un **transportador de colina** (**CHT**, ***choline transporter***) dependiente de Na^+. Después de su síntesis, la acetilcolina es transportada desde el citoplasma hasta las vesículas mediante un **transportador asociado a microvesícula** (**VAT**, ***vesicle-associated transporter***). La acetilcolina es liberada cuando un impulso nervioso desencadena la entrada de Ca^{2+} hacia la terminación nerviosa.

La acetilcolina se debe eliminar rápidamente de la sinapsis para que ocurra la repolarización. La eliminación ocurre por medio de la hidrólisis de la acetilcolina a colina y acetato, una reacción catalizada por la enzima **acetilcolinesterasa** en la hendidura sináptica. Esta enzima también se denomina **colinesterasa verdadera** o **específica**. Su máxima afinidad es por la acetilcolina, pero también hidroliza otros ésteres de colina. Las moléculas de acetilcolinesterasa se agrupan en la membrana postsináptica de las sinapsis colinérgicas. La hidrólisis de la acetilcolina por esta enzima es tan rápida que explica los cambios observados en la conductancia de Na^+ y la actividad eléctrica que tiene lugar durante la transmisión sináptica. Existen diversas colinesterasas en el organismo que no son específicas de la acetilcolina. Una ubicada en el plasma puede hidrolizar acetilcolina pero tiene propiedades diferentes a las de la acetilcolinesterasa. Se denomina **seudocolinesterasa**. La fracción plasmática en parte está sujeta a control endocrino y es afectada por variaciones de la función hepática.

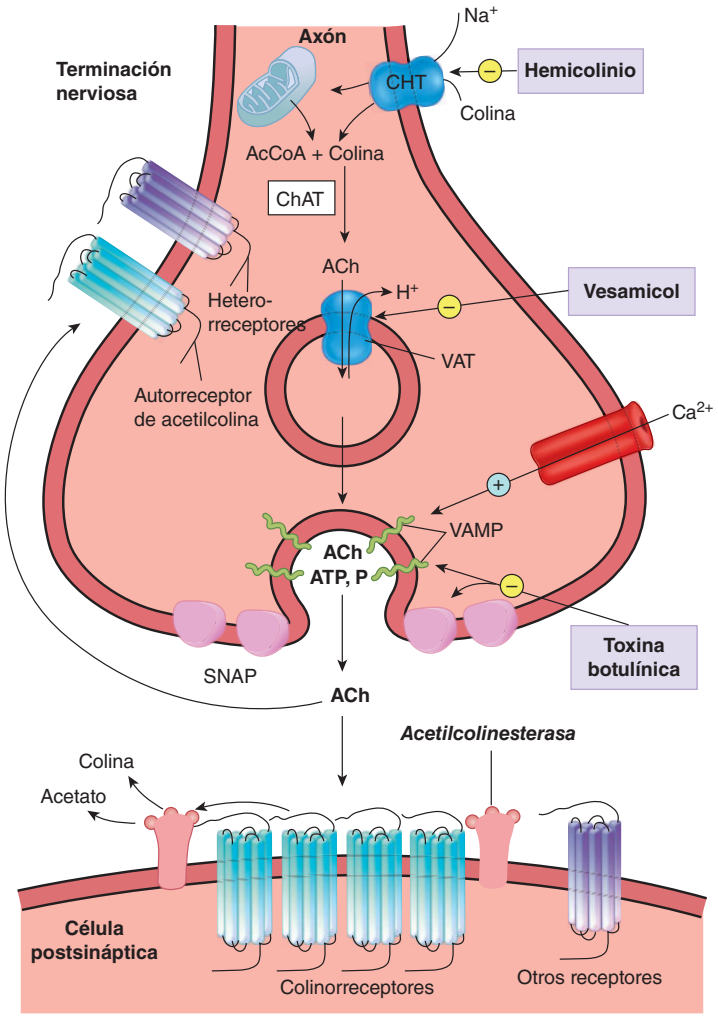


FIGURA 7-7 Fenómenos bioquímicos de una sinapsis colinérgica. La colina es transportada hacia la terminación nerviosa presináptica por un transportador de colina dependiente de Na^+ (CHT), el cual puede ser bloqueado por hemicolinio. La acetilcolina (ACh) se sintetiza a partir de colina y acetil Co-A (AcCo-A) por la enzima colina acetiltransferasa (ChAT) en el citoplasma. ACh es transportada luego desde el citoplasma hasta las vesículas por el transportador asociado a microvesículas (VAT) junto con péptidos (P) y trifosfato de adenosina (ATP). Este paso puede ser bloqueado por vesamicol. ACh es liberada en la terminación nerviosa cuando se abren los conductos de Ca^{2+} sensibles a voltaje, lo que permite la entrada de Ca^{2+}, lo cual conduce a la fusión de las vesículas con la membrana de superficie y la expulsión de ACh y cotransmisores hacia la hendidura sináptica. En este proceso participan proteínas relacionadas con el sinaptosoma (SNAP) y proteínas de membrana relacionadas con microvesículas (VAMP) y puede evitarse con toxina botulínica. La ACh liberada puede actuar sobre los receptores muscarínicos acoplados a proteína G en el sitio postsináptico (p. ej., músculo liso) o en los receptores ionotrópicos nicotínicos en los ganglios neurovegetativos o en la placa terminal del músculo estriado (no se muestra). En la unión sináptica, ACh es metabolizada rápidamente con la enzima acetilcolinesterasa. Los autorreceptores y los heterorreceptores en la terminación nerviosa presináptica modulan la liberación de neurotransmisor.

Receptores de acetilcolina

Los receptores de acetilcolina se dividen en dos tipos principales con base en sus propiedades farmacológicas. La muscarina, que es el alcaloide que interviene en la toxicidad de las heces de sapo, semeja la acción estimuladora de la acetilcolina sobre el músculo liso y las glándulas. Estas acciones de la acetilcolina se denominan **acciones muscarínicas** y los receptores que intervienen son **receptores colinérgicos muscarínicos**. En los ganglios simpáticos y el músculo estriado, la nicotina semeja las acciones estimuladoras de la acetilcolina. Tales acciones se designan como **acciones nicotínicas** y los receptores que intervienen son los **receptores colinérgicos nicotínicos**. Los receptores nicotínicos se subdividen en los que se encuentran en el músculo en la unión neuromuscular (N_M) y los que se encuentran en el SNC y los ganglios neurovegetativos (N_N). Tanto los receptores de acetilcolina muscarínicos como los nicotínicos también se ubican en el cerebro.

Los receptores de acetilcolina nicotínicos son miembros de una superfamilia de conductos iónicos controlados por ligando (receptores ionotrópicos) que también incluyen los receptores $GABA_A$ y de glicina, así como algunos de los receptores de glutamato. Cada receptor colinérgico nicotínico está constituido por cinco subunidades que forman un conducto central, el cual permite el paso de

Na^+ y otros cationes cuando se activa el receptor. Las cinco subunidades se derivan de varios tipos designados α, β, γ, δ y ε que son codificados cada uno por diferentes genes. El receptor N_M consta de dos subunidades α, una β, una δ y una γ o bien una ε (**fig. 7-8**). Los receptores N_N solo contienen subunidades α y β. Cada subunidad α tiene un lugar de fijación para la acetilcolina y la unión de una molécula de acetilcolina a cada una de ellas desencadena un cambio en la configuración de la proteína de manera que el conducto se abre. Esto aumenta la conductancia de Na^+ y la entrada resultante de Na^+ produce un potencial despolarizante. Una característica prominente de los receptores colinérgicos nicotínicos que se encuentran en las neuronas es su gran permeabilidad al Ca^{2+}. Muchos de los receptores colinérgicos nicotínicos que están en el encéfalo tienen una ubicación presináptica en terminales axónicas secretoras de glutamato y facilitan la liberación de ese transmisor.

Existen cinco tipos de receptores colinérgicos muscarínicos (M1-M5), que son codificados por cinco genes diferentes. Estos son receptores metabótropos que se acoplan a través de las proteínas G a la adenilil ciclasa, los conductos de K^+ o la fosfolipasa C (cuadro 7-2). Los receptores M_1, M_4 y M_5 están situados en el SNC; los receptores M_2 están en el corazón y los M_3 en las glándulas y el músculo liso. Los receptores M_1 también están situados en los ganglios neurovegetativos donde modulan la neurotransmisión.

Farmacología de las sinapsis colinérgicas

En el cuadro 7-2 se muestran algunos de los agonistas principales que se unen a los receptores colinérgicos y algunos de los antagonistas de receptores colinérgicos. La figura 7-7 también muestra el lugar de acción de diversos fármacos que modifican la transmisión colinérgica. Por ejemplo, el **hemicolinio** bloquea el transportador de colina que desplaza a la colina hacia la terminación nerviosa, en tanto que el **vesamicol** bloquea al VAT que desplaza a la acetilcolina hacia la vesícula sináptica. Asimismo, la **toxina botulínica** impide la liberación de acetilcolina en la terminación nerviosa.

MONOAMINAS

Noradrenalina y adrenalina

El transmisor químico de casi todas las terminaciones posganglionares simpáticas es la noradrenalina. Se almacena en los botones sinápticos de las neuronas que las secreta en microvesículas características que tienen un centro denso (vesículas granulosas). La noradrenalina y su metil derivado, la adrenalina, también se secretan por la médula suprarrenal (véase cap. 20), pero esta última no es un mediador en las terminaciones simpáticas posganglionares. Como se señaló en el capítulo 6, cada neurona posganglionar simpática tiene múltiples varicosidades en toda su longitud y al parecer cada una es un lugar donde se secreta noradrenalina.

De la misma manera, el cerebro contiene neuronas que secretan noradrenalina y adrenalina. Las secretoras de noradrenalina se designan apropiadamente **neuronas noradrenérgicas**, aunque también se aplica el término **neuronas adrenérgicas**. Sin embargo, este último término debe reservarse para las neuronas secretoras de adrenalina. Los cuerpos celulares de las neuronas que contienen noradrenalina están situados en el locus cerúleo y otros núcleos bulbares y protuberenciales (fig. 7-2). Desde el locus cerúleo, los axones de las neuronas noradrenérgicas descienden hacia la médula espinal, entran en el cerebelo y ascienden para inervar los núcleos paraventricular, supraóptico y periventricular del hipotálamo, el tálamo, el telencéfalo basal y toda la neocorteza. La acción de la noradrenalina en estas regiones es principalmente como un neuromodulador.

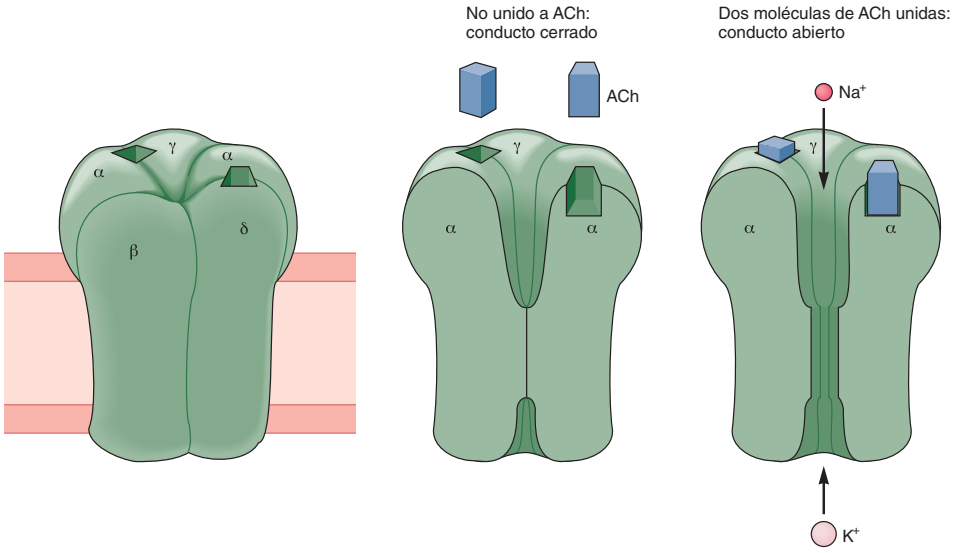


FIGURA 7-8 Modelo tridimensional del conducto iónico nicotínico controlado por acetilcolina. El complejo receptor-conducto consta de cinco subunidades, las cuales contribuyen a formar el poro. Cuando dos moléculas de acetilcolina se unen a porciones de las subunidades α expuestas a la superficie de membrana, el complejo receptor-conducto modifica su configuración. Esto abre el poro en la porción del conducto que está embebida en la bicapa lipídica y tanto el K^+ como el Na^+ fluyen por el conducto abierto a través de su gradiente electroquímico. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editores]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

Biosíntesis y liberación de catecolaminas

Las principales **catecolaminas** que se encuentran en el organismo (noradrenalina, adrenalina y dopamina) se forman por la hidroxilación y la descarboxilación del aminoácido tirosina (figs. 7-1 y 7-9). Una parte de la tirosina se forma a partir de la fenilalanina, pero la mayor parte es de origen alimentario. La **fenilalanina hidroxilasa** se ubica principalmente en el hígado (recuadro clínico 7-2). La tirosina es transportada hacia las neuronas secretoras de catecolamina a través de un transportador dependiente de Na^+. Se convierte en dihidroxifenilalanina (dopa) y luego en dopamina en el citoplasma de las células por la acción de la **tirosina hidroxilasa** y la **dopa descarboxilasa**, respectivamente. La descarboxilasa también se llama **descarboxilasa de aminoácido**. El paso que limita la velocidad de la síntesis de catecolamina es la conversión de tirosina en dopa. La tirosina hidroxilasa está sujeta a inhibición retroalimentaria por la dopamina y la noradrenalina y de esta manera proporciona un control interno del proceso sintético.

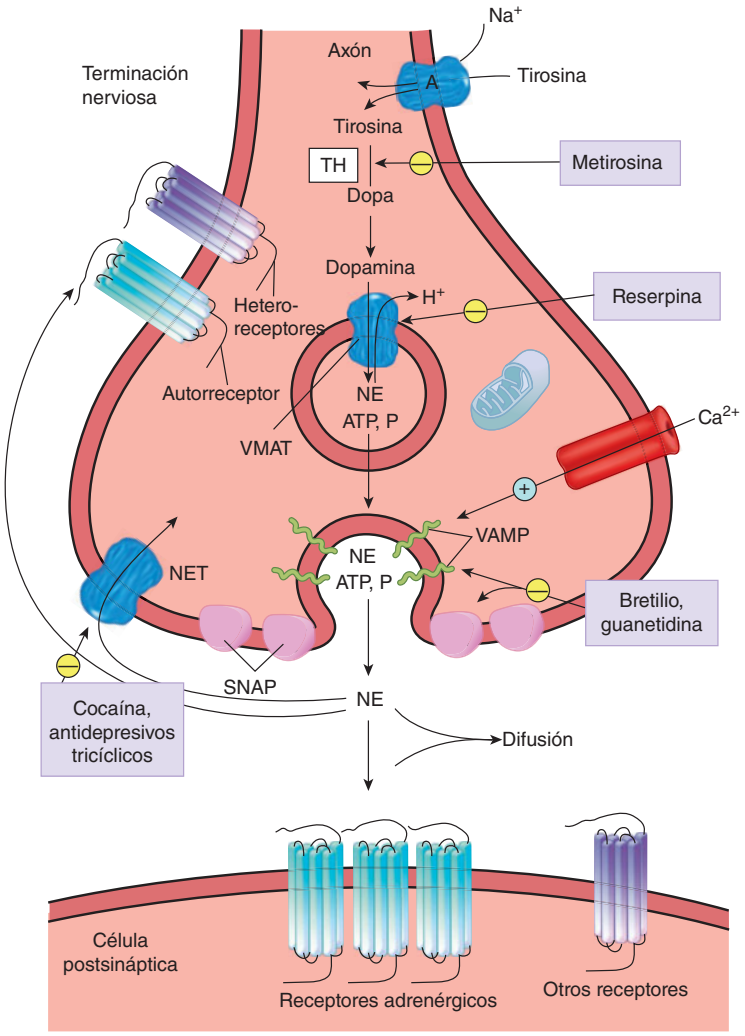


FIGURA 7-9 Fenómenos bioquímicos que ocurren durante la sinapsis noradrenérgica. La tirosina (Tyr) se transporta hacia la terminación nerviosa noradrenérgica por un transportador dependiente de Na^+ (A). En la figura 7-1 se describen los pasos que intervienen en la conversión de Tyr en dopamina y de dopamina en noradrenalina (NE). La metirosina bloquea la acción de la tirosina hidroxilasa (TH), la etapa cineticolimitante en la producción de catecolaminas. La dopamina es transportada desde el citoplasma hasta la microvesícula por el transportador de monoamina microvesicular (VMAT), el cual puede ser bloqueado mediante reserpina. La noradrenalina y otras aminas también pueden ser transportadas por el VMAT. La dopamina es convertida en noradrenalina en la vesícula. Un potencial de acción abre los conductos de Ca^{2+} sensibles a voltaje y permite la entrada de Ca^{2+} y luego las microvesículas se fusionan con la membrana de superficie para desencadenar la expulsión de noradrenalina junto con péptidos (P) y trifosfato de adenosina (ATP). En este proceso participan las proteínas asociadas a sinaptosoma (SNAP) y las proteínas de membrana asociadas a microvesículas (VAMP); puede ser bloqueado por fármacos como la guanetidina y el bretilio. La NE liberada hacia la terminación nerviosa puede actuar sobre los receptores acoplados a proteína G en la neurona postsináptica o en el órgano neuroefector (p. ej., vasos sanguíneos). La noradrenalina también se puede difundir fuera de la hendidura o ser transportada de nuevo hacia la terminación nerviosa por el transportador de noradrenalina (NET). El NET puede ser bloqueado por la cocaína y los antidepresores tricíclicos. Los autorreceptores y los heterorreceptores en la terminación nerviosa presináptica modulan la liberación del neurotransmisor.

RECUADRO CLÍNICO 7-2

Fenilcetonuria

La **fenilcetonuria** (PKU, *phenylketonuria*) es ejemplo de una metabolopatía congénita. La PKU se caracteriza por una deficiencia mental grave y la acumulación de grandes cantidades de **fenilalanina** en sangre, tejidos y orina, así como sus derivados de cetoácido. Por lo general se debe a una disminución de la función a consecuencia de mutación del gen de la **fenilalanina hidroxilasa**. Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 12. Las catecolaminas se forman todavía a partir de la tirosina y la alteración cognitiva en gran parte se debe a la acumulación de fenilalanina y sus derivados en la sangre. El trastorno también puede deberse a **deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4)**. Dado que la BH4 es un cofactor para la tirosina hidroxilasa y la triptófano hidroxilasa, así como la fenilalanina hidroxilasa, los casos de PKU por deficiencia de tetrahidrobiopterina tienen deficiencias de catecolaminas y serotonina además de hiperfenilalaninemia. Estos producen hipoxia, inactividad y problemas del desarrollo. La BH4 también es esencial para la síntesis de óxido nítrico (NO) por la óxido nítrico sintasa. La deficiencia grave de BH4 puede producir alteraciones de la formación de NO y el SNC puede estar sujeto a más lesión oxidativa. En Norteamérica, Australia y Europa suelen determinarse las concentraciones de fenilalanina en sangre en los recién nacidos; si se diagnostica PKU, se inician intervenciones dietéticas antes de las tres semanas de edad para evitar la aparición de retraso mental.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La fenilcetonuria por lo general se trata de forma satisfactoria mediante la reducción intensa de la cantidad de fenilalanina en la dieta. Esto significa restringir el consumo de alimentos con alto contenido de proteína como leche, huevo, queso, carnes y frutos secos. En personas con deficiencia de BH4, el tratamiento puede consistir en tetrahidrobiopterina, **levodopa** y **5-hidroxitriptófano** además de una alimentación baja en fenilalanina. La US Food and Drug Administration aprobó el fármaco **sapropterina**, una BH4 sintética, para el tratamiento de algunas personas con fenilcetonuria.

Una vez que se sintetiza dopamina, esta se transporta hacia la microvesícula por la **VMAT**. Aquí, la dopamina es convertida en noradrenalina por acción de la **dopamina β-hidroxilasa (DBH)**. La noradrenalina es el único transmisor de molécula pequeña que se sintetiza en las microvesículas sinápticas en vez de transportarse hacia la microvesícula después de su síntesis.

Algunas neuronas del sistema nervioso central y células de la médula suprarrenal también contienen la enzima citoplásmica **feniletanolamina-N-metiltransferasa**, que cataliza la conversión de noradrenalina en adrenalina. En estas células, la noradrenalina abandona las microvesículas, es convertida en adrenalina en el citoplasma y luego entra en otras vesículas para almacenarse hasta que es liberada mediante exocitosis.

Catabolismo de las catecolaminas

La noradrenalina, al igual que otras aminas y aminoácidos transmisores, es eliminada de la hendidura sináptica mediante la unión a receptores postsinápticos, la reabsorción hacia las neuronas presinápticas o por el catabolismo. La recaptación a través de un **NET** es un mecanismo importante para terminar las acciones de la noradrenalina (fig. 7-3) y la hipersensibilidad de las estructuras con desnervación simpática es explicable en parte por el mismo. Después que se seccionan las neuronas noradrenérgicas, sus terminaciones nerviosas se degeneran y se pierde NET para retirar la noradrenalina de la hendidura sináptica. En consecuencia, se dispone de más noradrenalina de otras fuentes para estimular los receptores en los efectores del sistema nervioso autónomo.

La adrenalina y la noradrenalina se metabolizan a productos biológicamente inactivos mediante oxidación y metilación. La primera reacción es catalizada por la **monoaminooxidasa (MAO)** y la última por la **catecol-O-metiltransferasa (COMT)**. La MAO está situada en la superficie externa de la mitocondria; tiene una amplia distribución y es muy abundante en las terminaciones nerviosas en las cuales se secretan catecolaminas. La COMT también tiene una amplia distribución, sobre todo en hígado, riñones y músculo liso. En el cerebro, está presente en las células gliales y se encuentran pequeñas cantidades de la misma en las neuronas postsinápticas, pero es nula su presencia en las neuronas noradrenérgicas presinápticas. En consecuencia, el metabolismo de las catecolaminas tiene dos tipos diferentes.

La adrenalina y la noradrenalina extracelulares son en su mayor parte O-metiladas y la determinación de las concentraciones de los derivados O-metilados normetanefrina y metanefrina en la orina representa un buen índice de la tasa de secreción de noradrenalina y adrenalina. Los derivados O-metilados que no son excretados experimentan en gran parte oxidación y el ácido vainillilmandélico es el metabolito de catecolamina más abundante en la orina.

En las terminaciones nerviosas noradrenérgicas, parte de la noradrenalina se convierte constantemente mediante MAO intracelular en derivados desaminados fisiológicamente inactivos, ácido 3,4-dihidroximandélico y su glicol correspondiente. Estos son convertidos después en sus O-metilderivados correspondientes, DMA y 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol.

Receptores adrenérgicos α y β

La adrenalina y la noradrenalina actúan sobre los receptores α y β adrenérgicos (**receptores adrenérgicos**) y la noradrenalina tiene más afinidad por los receptores adrenérgicos α en tanto que la adrenalina por los receptores adrenérgicos β. Estos receptores son GPCR metabótropos y cada uno tiene múltiples subtipos (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C} y $\beta_1\beta_3$). La mayor parte de los receptores adrenérgicos α_1 se acoplan a través de las proteínas G_q a la fosfolipasa C, que resulta en la formación de IP_3 y DAG, lo cual moviliza las reservas de Ca^{2+} intracelulares y activa a la proteína cinasa C, respectivamente. Así, en muchas sinapsis, la activación de receptores adrenérgicos α_1 es excitadora para el sitio postsináptico. En cambio, los receptores adrenérgicos α_2 activan a las proteínas inhibidoras G_i

para inhibir a la adenilil ciclasa y disminuir el cAMP. Otras acciones de los receptores adrenérgicos α_2 son activar a los conductos rectificadores acoplados a la proteína G que introducen potasio para causar hiperpolarización de la membrana e inhibir los conductos neuronales de Ca^{2+}. En consecuencia, en muchas sinapsis, la activación de los receptores adrenérgicos α_2 inhiben el sitio postsináptico. Los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos son autorreceptores que, cuando se activan, inhiben la liberación adicional de noradrenalina por las terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares. Los receptores adrenérgicos β activan una proteína G_S estimuladora que activa a la adenilil ciclasa para incrementar el cAMP.

Los receptores adrenérgicos α_1 están situados en el músculo cardiaco en tanto que los receptores adrenérgicos α_2 se encuentran en el SNC y en las células de los islotes del páncreas, así como en las terminaciones nerviosas. Los receptores adrenérgicos β_1 están situados en el corazón y en las células yuxtaglomerulares renales. Los receptores adrenérgicos β_2 se encuentran en el músculo liso bronquial y en el músculo estriado. Los receptores adrenérgicos β_3 se localizan en el tejido adiposo.

Farmacología de las sinapsis noradrenérgicas

En el cuadro 7-2 se muestran algunos de los agonistas comunes que se unen a los receptores adrenérgicos α, así como algunos de los antagonistas comunes de los receptores adrenérgicos. La figura 7-9 también muestra el lugar de acción de diversos fármacos que alteran la transmisión noradrenérgica. Por ejemplo, la **metirosina** bloquea la acción de la tiroxina hidroxilasa, el paso que limita la velocidad de la vía sintética para la producción de catecolaminas en la terminación nerviosa. La **reserpina** bloquea el VMAT que desplaza a la dopamina hacia la microvesícula sináptica. Asimismo, el **bretilio** y la **guanetidina** evitan la liberación de noradrenalina desde la terminación nerviosa. La **cocaína** y los **antidepresivos tricíclicos** bloquean la NET. Además de los agonistas enumerados en el cuadro 7-2, algunos fármacos tienen acciones parecidas a las de la noradrenalina y liberan el transmisor almacenado en las terminaciones noradrenérgicas. A estos se les denomina **simpaticomiméticos** y están representados por las **anfetaminas** y la **efedrina**.

Dopamina

En algunas partes del cerebro, la síntesis de catecolaminas se detiene en la dopamina (fig. 7-1), la cual después puede secretarse hacia la hendidura sináptica. La recaptación activa de dopamina ocurre a través de un **transportador de dopamina** dependiente de Na^+ y Cl^-. La dopamina es metabolizada a compuestos inactivos por la MAO y el COMT de una manera análoga a la inactivación de la noradrenalina. El ácido 3,4-dihidroxifenilacético (*dihydroxyphenylacetic acid*) y el ácido homovaníllico (HVA, *homovanillic acid*) son conjugados, principalmente para formar sulfato.

Las neuronas dopaminérgicas están situadas en varias regiones del cerebro (fig. 7-2). Una región es el **sistema negroestriatal**, que se proyecta desde la sustancia negra del mesencéfalo hasta el cuerpo estriado en los ganglios basales y que interviene en el control motor. Otro sistema dopaminérgico es el **sistema mesocortical**, se origina principalmente en la zona tegmentaria ventral que se proyecta hacia el núcleo acumbens y las zonas subcorticales límbicas; interviene en la conducta de recompensa y la adicción y en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia **(recuadro clínico 7-3)**. Los estudios mediante **tomografía por emisión de positrones** (PEP, *positive emission tomography*) en seres humanos normales muestran que con la edad ocurre una pérdida constante de receptores de dopamina en los ganglios basales. La pérdida es mayor en varones que en mujeres.

RECUADRO CLÍNICO 7-3

Esquizofrenia

La **esquizofrenia** es una enfermedad que conlleva disfunciones de múltiples sistemas del cerebro que alteran los pensamientos de un individuo, así como sus interacciones con otros. Las personas con esquizofrenia sufren de alucinaciones, delirios y pensamientos rápidamente cambiantes (síntomas positivos); y experimentan apatía, dificultad para hacer frente a situaciones nuevas y escasa espontaneidad o motivación (síntomas negativos). En todo el mundo, alrededor de 1 a 2% de la población padece esquizofrenia. Una combinación de factores genéticos, biológicos, culturales y psicológicos contribuye a la enfermedad. Muchos datos indican que un efecto en el **sistema mesocortical** es la causa de la aparición de al menos algunos de los síntomas de esquizofrenia. Al principio la atención se enfocó en la sobreestimulación de los **receptores de dopamina D_2 límbicos**. La **anfetamina**, que produce liberación de dopamina, así como noradrenalina en el encéfalo, produce una psicosis parecida a la esquizofrenia; se dice que las concentraciones cerebrales de receptores D_2 están elevadas en los esquizofrénicos; y hay una relación positiva clara entre la actividad antiesquizofrénica de muchos fármacos y su propiedad de bloquear los receptores D_2. Sin embargo, varios fármacos recién desarrollados son antipsicóticos eficaces pero se unen a los receptores D_2 en un grado limitado. En cambio, se unen a los receptores D_4 y en la actualidad se están realizando investigaciones sobre la posibilidad de que estos receptores sean anormales en las personas con esquizofrenia.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Desde mediados del decenio de 1950 se han utilizado múltiples antipsicóticos (p. ej., **clorpromazina**, **haloperidol**, **perfenazina** y **flufenazina**) para tratar la esquizofrenia. En el decenio de 1990, se desarrollaron nuevos antipsicóticos "atípicos". Incluyen la **clozapina**, que reduce los síntomas psicóticos, las alucinaciones y las interrupciones de la realidad. Sin embargo, un efecto secundario adverso potencial es la agranulocitosis (una pérdida de leucocitos) lo cual altera la capacidad para atacar las infecciones. Otros antipsicóticos atípicos no producen agranulocitosis, por ejemplo, **risperidona**, **olanzapina**, **ketiapina**, **ziprasidona**, **aripiprazol** y **paliperidona**.

Receptores de dopamina

Se han clonado cinco receptores de dopamina, pero se clasifican en dos categorías principales: similares a D_1 (D_1 y D_5) y similares a D_2 (D_2, D_3 y D_4). Todos los receptores de dopamina son GPCR metabótropos. La activación de los receptores de tipo D_1 conduce a un incremento del cAMP, en tanto que la activación de los receptores de tipo D_2 reduce las concentraciones de cAMP. La estimulación excesiva de los receptores D_2 puede contribuir a la fisiopatología de la esquizofrenia (recuadro clínico 7-3). Los receptores D_3 están muy bien circunscritos, sobre todo en el núcleo acumbens (fig. 7-2). Los receptores D_4 tienen más afinidad que otros receptores de dopamina por el fármaco antipsicótico "atípico" **clozapina**, que es eficaz en la esquizofrenia, pero produce menos efectos secundarios extrapiramidales que otros tranquilizantes importantes.

Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) está en máximas concentraciones en las plaquetas y en el aparato digestivo, donde se encuentra en las células enterocromafines y en el plexo mientérico. También se encuentra en el tronco del encéfalo en los núcleos del rafé de la línea media, que se proyecta a una amplia zona del SNC que comprende el hipotálamo, el sistema límbico, la neocorteza, el cerebelo y la médula espinal (fig. 7-2).

La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido esencial **triptófano** (figs. 7-1 y 7-10). El paso que limita la velocidad es la conversión de aminoácido a **5-hidroxitriptófano** por la **triptófano hidroxilasa**. Esta es entonces convertida en serotonina por la **L-aminoácido aromático descarboxilasa**. La serotonina se transporta hacia las vesículas por el VMAT. Después de la liberación por las neuronas sero-

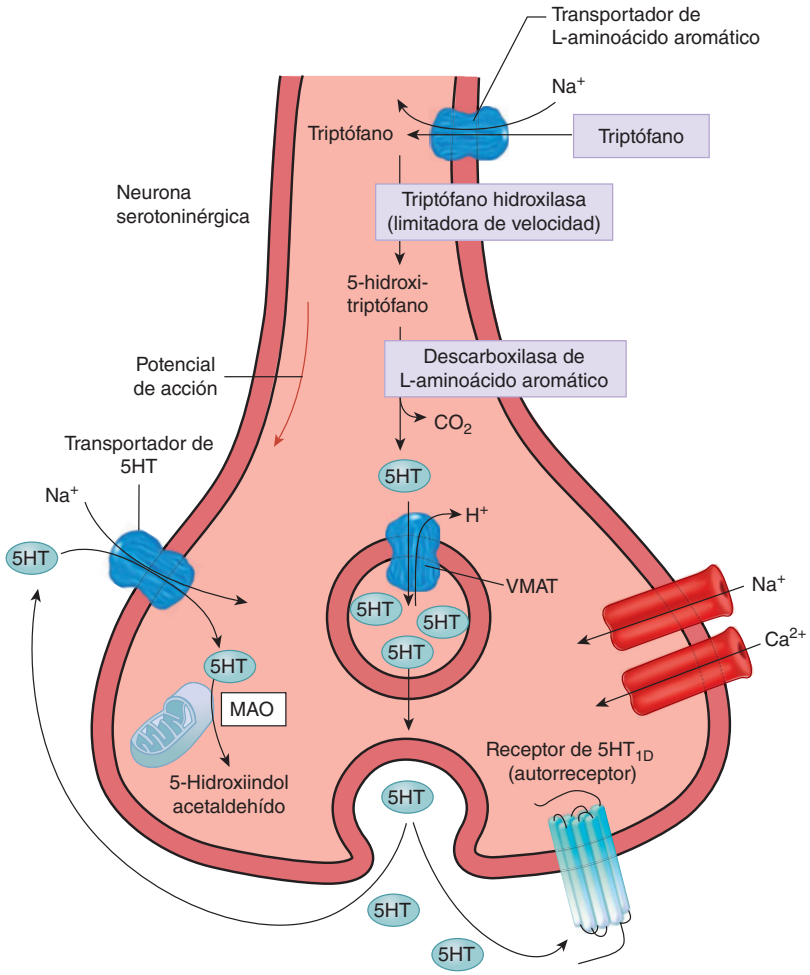


FIGURA 7-10 **Fenómenos bioquímicos que tienen lugar en las sinapsis serotoninérgicas.** El triptófano es transportado hacia la terminación nerviosa serotoninérgica por un transportador de L-aminoácido aromático dependiente de Na^+. Los pasos que intervienen en la conversión de triptófano en serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) se describen en la figura 7-1. La 5-HT es transportada desde el citoplasma hasta las microvesículas por el transportador de monoamina microvesicular (VMAT). La liberación de 5-HT ocurre cuando un potencial de acción abre los conductos de Ca^{2+} sensibles a voltaje y permite la entrada de Ca^{2+} y la fusión de las microvesículas con las membranas de superficie. La 5-HT liberada hacia la terminación nerviosa puede actuar sobre los receptores acoplados a proteína G en la neurona postsináptica (no se muestra). La 5-HT también se puede difundir fuera de la hendidura o ser transportada de nuevo hacia la terminación nerviosa por el transportador de 5-HT. La 5-HT puede actuar sobre los autorreceptores presinápticos para inhibir la liberación adicional del neurotransmisor. El 5-HT citoplásmico se secuestra en las vesículas como se describió o es metabolizado a 5-hidroxiindol acetaldehído mediante la monoaminooxidasa (MAO) mitocondrial.

toninérgicas, gran parte de la serotonina liberada se capta nuevamente por el **transportador de serotonina** (**SERT,** ***serotonin transporter***) relativamente selectivo. Una vez que la serotonina regresa a la terminación nerviosa se absorbe de nuevo hacia las microvesículas o es inactivada por MAO para formar ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Esta sustancia es el principal metabolito de la serotonina que aparece en la orina y la eliminación urinaria de 5-HIAA se utiliza como un índice de la tasa de metabolismo de la serotonina en el organismo.

La triptófano hidroxilasa en el SNC es un poco diferente de la de los tejidos periféricos y es codificada por un gen diferente. Probablemente a esto se debe el que la supresión del gen *TPH1*, que codifica la síntesis de triptófano hidroxilasa en los tejidos periféricos, tenga un efecto mucho menor sobre la producción de serotonina cerebral que sobre la producción de serotonina periférica.

Receptores serotoninérgicos

Existen siete clases de receptores de 5-HT (los receptores de 5-HT_1 a 5-HT_7) y todos excepto uno (5-HT_3) son GPCR y afectan a la adenilil ciclasa o a la fosfolipasa C (cuadro 7-2). Dentro del grupo del 5-HT_1 están los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}. Dentro del grupo de los 5-HT_2 están los subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. Existen dos subtipos de 5-HT_5: 5-HT_{5A} y 5-HT_{5B}. Algunos de los receptores de serotonina son presinápticos y otros son postsinápticos.

Los receptores 5-HT_{2A} median la agregación de las plaquetas y la contracción del músculo liso. Los ratones en los que se ha producido bloqueo génico para los receptores 5-HT_{2C} son obesos a consecuencia de un incremento en el consumo de alimento pese a las respuestas normales a la leptina (véase cap. 26) y son propensos a convulsiones letales. Los receptores 5-HT_3 están presentes en el aparato digestivo y en la zona postrema y están relacionados con el vómito. Los receptores 5-HT_4 también se encuentran en el aparato digestivo, donde facilitan la secreción y el peristaltismo, así como en el cerebro. Los receptores 5-HT_6 y 5-HT_7 en el cerebro están distribuidos en el sistema límbico y los receptores 5-HT_6 tienen una gran afinidad por los antidepresivos.

Farmacología de las sinapsis serotoninérgicas

En el cuadro 7-2 se muestran algunos de los agonistas frecuentes que se unen a los receptores 5-HT, así como algunos de los antagonistas de receptores 5-HT frecuentes. Además, los antidepresivos tricíclicos inhiben la captación de serotonina mediante el bloqueo de SERT, de un modo similar a lo que se describió para sus acciones en las sinapsis noradrenérgicas. Los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** (**SSRI,** ***selective serotonin reuptake inhibitors***), como la **fluoxetina** tienen un amplio uso en el tratamiento de la depresión **(recuadro clínico 7-4)**.

RECUADRO CLÍNICO 7-4

Depresión mayor

Según los National Institutes of Mental Health, casi 21 millones de estadounidenses mayores de 18 años de edad tienen un trastorno afectivo que consiste en **trastorno depresivo mayor**, **distimia** y **trastorno bipolar**. El grupo más extenso es el de los que tienen un diagnóstico de depresión mayor. Esta última tiene una mediana de edad de inicio de 32 años y es más frecuente en mujeres; los síntomas son depresión del estado de ánimo, anhedonia, pérdida del apetito, insomnio o hipersomnia, inquietud, fatiga, sensación de inutilidad, menor capacidad para concentrarse y pensamientos recurrentes de suicidio. La **depresión típica** se caracteriza por sentimientos de tristeza, despertares temprano por la mañana, disminución del apetito, inquietud y anhedonia. Los síntomas de **depresión atípica** son la conducta de búsqueda de placer y la hipersomnia.

Se desconoce la causa precisa de la depresión, pero posiblemente contribuyan factores genéticos. Hay pruebas sólidas de que las monoaminas centrales, como la noradrenalina, la serotonina y la dopamina tienen una función. El compuesto alucinógeno **dietilamida de ácido lisérgico (ESD)** es un agonista del receptor 5-HT_2 central. Las alucinaciones pasajeras producidas por esta droga fueron descubiertas cuando el químico que la sintetizó inhaló algo de ella por accidente. Su descubrimiento llamó la atención hacia la correlación existente entre la conducta y las variaciones del contenido de serotonina al cerebro. La **psilocina**, una sustancia que contienen algunos hongos, y la **N,N-dimetiltriptamina (DMT)** también son alucinógenas y, a diferencia de la serotonina, son derivados de la triptamina. La **2,5-dimetoxi-4-metil-anfetamina (DOM)** y la **mezcalina** y otros alucinógenos verdaderos son feniletilaminas. Sin embargo, cada una de estas puede ejercer sus efectos al unirse a los receptores 5-HT_2. La **3,4-metilendioximetanfetamina** (**MDMA** o **éxtasis**) es una droga popular que produce euforia seguida de dificultad para concentrarse y depresión. La droga produce liberación de serotonina seguida de agotamiento de serotonina; la euforia puede deberse a la liberación y los últimos síntomas al agotamiento.

AVANCES TERAPÉUTICOS

En casos de depresión típica, los fármacos como la **fluoxetina**, que son inhibidores selectivos de la **recaptación de serotonina**, son eficaces como antidepresivos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) también se utilizan para tratar los **trastornos por ansiedad**. En la depresión atípica, los SSRI suelen ser ineficaces. En cambio, se ha demostrado que los **inhibidores de la monoaminaoxidasa (MAOI)** como la **fenelzina** y la **selegilina** son eficaces como antidepresivos. Sin embargo, tienen consecuencias adversas, como crisis hipertensivas si el paciente ingiere grandes cantidades de productos ricos en **tiramina**, como son quesos añejos, carnes procesadas, aguacates, frutos secos y vinos tintos (sobre todo Chianti). Con base en las pruebas de que la depresión atípica puede ser resultado de una disminución tanto de la serotonina como de la dopamina, se han investigado fármacos que tienen una acción más general sobre las monoaminas. Estos fármacos, llamados **antidepresivos atípicos**, son **bupropión**, el cual se parece a la anfetamina y aumenta tanto las concentraciones de serotonina como de dopamina en el encéfalo. El bupropión también se utiliza como **tratamiento para interrupción del tabaquismo**.

Histamina

Las neuronas histaminérgicas tienen sus cuerpos celulares en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior y sus axones se proyectan a todas las regiones del cerebro, incluida la corteza cerebral y la médula espinal. La histamina también se halla en células de la mucosa gástrica y células que contienen histamina llamadas **células cebadas**, las cuales son abundantes en los lóbulos anterior y posterior de la glándula hipófisis, así como en las superficies corporales. La histamina se forma por la descarboxilación del aminoácido histidina. Los tres tipos bien caracterizados de receptores de histamina (H_1, H_2 y H_3) se encuentran en los tejidos periféricos y en el cerebro. La mayor parte de los receptores H_3, si no es que todos, son presinápticos y median la inhibición de la liberación de histamina y otros transmisores a través de una proteína G. Los receptores H_1 activan a la fosfolipasa C y los receptores H_2 aumentan el cAMP intracelular. Se desconoce la función de este sistema histaminérgico difuso, pero hay datos indicativos de que la histamina cerebral está vinculada a la excitación, la conducta sexual, la tensión arterial, el beber, los umbrales al dolor y la regulación de la secreción de varias hormonas de la adenohipófisis. Además, un receptor H_4 a la histamina recién descrito al parecer tiene una participación en la regulación de las células del sistema inmunitario.

ATP

El ATP es un ejemplo de una molécula pequeña que a menudo tiene una ubicación similar y se libera al mismo tiempo de las vesículas sinápticas, como las de las neuronas simpáticas posganglionares noradrenérgicas (fig. 7-7) y en tiempos recientes se ha identificado como un neurotransmisor. Se ha demostrado que el ATP media las respuestas sinápticas rápidas en el sistema nervioso autónomo y una respuesta rápida en la habénula. El ATP se une a los receptores P_{2X}, los cuales son receptores de conductos iónicos controlados por ligando. Tales receptores tienen una amplia distribución en todo el organismo, incluso en el asta dorsal, lo que significa que el ATP desempeña una función en la transmisión sensorial. Se están investigando los antagonistas de los receptores P_{2X} para el tratamiento del dolor crónico. El ATP también se une a los receptores P_{2Y} y P_{2U}, los cuales son GPCR.

TRANSMISORES DE MOLÉCULAS GRANDES: NEUROPÉPTIDOS

Sustancia P

La **sustancia P** es un polipéptido que contiene 11 aminoácidos residuales y que se encuentra en el intestino, en diversos nervios periféricos y muchas partes del SNC. Es uno de una familia de polipéptidos llamados taquicininas que difieren en el extremo amino terminal pero tienen en común la secuencia carboxilo terminal del Fe-X-Gli-LeuMet-NH_2, en el que la X corresponde a Val, His, Lis o Fe. Otros miembros de la familia son **neurocinina A** y la **neurocinina B**.

Hay tres **receptores de neurocinina** (**NK_1** a **NK_3**), que son GPCR metabótropos. La sustancia P es el ligando preferido para los receptores NK_1 en el SNC y la activación de este receptor conduce a un aumento de la formación de IP_3 y DAG.

La sustancia P se encuentra en altas concentraciones en las terminaciones de neuronas aferentes primarias en la médula espinal y probablemente es mediadora de la primera sinapsis en las vías para la transmisión del dolor en el asta dorsal. También se encuentra en altas concentraciones en el sistema nigroestriado, donde su concentración es proporcional a la de la dopamina, y en el hipotálamo, donde posiblemente participe en la regulación neuroendocrina. Tras la inyección en la piel, produce eritema y edema y tal vez sea el mediador liberado por las fibras nerviosas que intervenga en el reflejo axónico. En el intestino, interviene en el peristaltismo. Se ha demostrado que varios antagonistas de receptor NK-1 con acción central recién investigados tienen actividad antidepresiva. Asimismo, se han utilizado como antieméticos en pacientes que reciben quimioterapia.

Péptidos opioides

El cerebro y el tubo digestivo contienen receptores que fijan morfina. La búsqueda de ligandos endógenos para estos receptores condujo al descubrimiento de dos pentapéptidos íntimamente relacionados (**encefalinas**) que se unen a estos receptores opioides: **met-encefalina** y **leu-encefalina**. Estos y otros péptidos que se unen a receptores opioides se denominan **péptidos opioides**. Las encefalinas se encuentran en las terminaciones nerviosas del tubo digestivo y muchas partes diferentes del cerebro y al parecer funcionan como transmisores sinápticos. Se hallan en la sustancia gelatinosa y tienen actividad analgésica cuando se inyectan en el tronco del encéfalo. También disminuyen la motilidad intestinal. Las encefalinas se metabolizan principalmente por dos peptidasas: encefalinasa A, que desdobla el enlace Gly-Phe y encefalinasa B, que desdobla el enlace Gly-Gly. La aminopeptidasa, que desdobla el enlace Tyr-Gly, también contribuye a su metabolismo.

Al igual que otros péptidos pequeños, los péptidos opioides endógenos se sintetizan como parte de moléculas precursoras más grandes. Se han identificado más de 20 péptidos opioides activos. A diferencia de otros péptidos, no obstante, los péptidos opioides tienen varios precursores diferentes. Cada uno tiene una forma prepro y una forma pro a partir de la cual se ha desdoblado el péptido señalizador. La **proencefalina** se identificó por primera vez en la médula suprarrenal, pero también es precursor de la met-encefalina y la leu-encefalina en el cerebro. Cada molécula de proencefalina contiene cuatro met-encefalinas, una leu-encefalina, un octapéptido y un heptapéptido. La **proopiomelanocortina**, una molécula precursora de gran tamaño que se encuentra en los lóbulos anterior e intermedio de la glándula hipófisis y el cerebro, contiene **endorfina β**, un polipéptido de 31 residuos de aminoácidos que tiene metencefalina como su amino terminal. El cerebro contiene diferentes sistemas de neuronas que secretan encefalina y endorfina β. Esta última también es secretada hacia la circulación sanguínea por la glándula hipófisis. La **prodinorfina** es una tercera molécula precursora, es una proteína que contiene tres residuos de leucoencefalina asociados a dinorfina y neoendorfina. Se secretan diferentes tipos de dinorfina en el duodeno y en la neurohipófisis así como en el hipotálamo; las neoendorfinas β también se encuentran en el hipotálamo.

Existen tres clases de **receptores opioides**: μ, κ y δ con diferentes subtipos de cada uno de estos, pero se han identificado y caracterizado los genes que codifican sólo un subtipo para cada uno. Según se muestra en el cuadro 7-3, difieren en sus efectos fisiológicos y en su afinidad por diversos péptidos opioides. Los tres son GPCR y todos inhiben a la adenilil ciclasa. La activación de los receptores μ

aumenta la conductancia de K^+, hiperpolarizando las neuronas centrales y las aferentes primarias. La activación de los receptores κ y de los receptores δ cierra los conductos del Ca^{2+}.

Otros polipéptidos

En el cerebro se encuentran múltiples polipéptidos. Por ejemplo, la **somatostatina** se localiza en diversas porciones del encéfalo, donde puede funcionar como un neurotransmisor con efectos sobre los estímulos sensitivos, la actividad locomotora y la función cognitiva. En el hipotálamo, esta hormona inhibidora de la hormona de crecimiento es secretada hacia los vasos porta hipofisarios; en el páncreas endocrino, inhibe la secreción de insulina y la secreción de otras hormonas pancreáticas; y en el tubo digestivo, es un regulador gastrointestinal inhibidor importante. Se ha identificado una familia de cinco diferentes receptores de somatostatina (SSTR1 a SSTR5). Todos son GPCR que inhiben a la adenilil ciclasa y ejercen otros efectos diversos sobre los sistemas de mensajero intracelular. Al parecer SSTR2 media los efectos cognitivos y la inhibición de la secreción de hormona de crecimiento, en tanto que SSTR5 media la inhibición de la secreción de insulina.

La **vasopresina** y la **oxitocina** no solo se secretan como hormonas sino también están presentes en neuronas que se proyectan al tronco del encéfalo y a la médula espinal. El cerebro contiene **bradicinina**, **angiotensina II** y **endotelina**. Las hormonas del aparato digestivo, como el **polipéptido intestinal vasoactivo** (**VIP**, ***vasoactive intestinal polypeptide***) y la **colecistocinina (CCK-4** y **CCK-8)**, también se encuentran en el cerebro. Hay dos clases de receptores de CCK en el cerebro: CCK-A y CCK-B. CCK-8 actúa sobre los puntos de unión, en tanto que CCK-4 actúa sobre los puntos de CCK-B. La **gastrina**, la **neurotensina**, la **galanina** y el **péptido liberador de gastrina** también se encuentran en el aparato digestivo y en el cerebro. Se han clonado los receptores de neurotensina, VIP y CCK y se ha demostrado que son GPCR. El hipotálamo contiene gastrina 17 y gastrina 34. El polipéptido intestinal vasoactivo produce vasodilatación y se encuentra en las fibras nerviosas vasomotoras. Se desconocen las funciones de estos péptidos en el sistema nervioso, aunque a algunos de los péptidos que también se expresan en el sistema digestivo se les ha atribuido una participación en la saciedad (véase cap. 26).

El **péptido relacionado con el gen de la calcitonina** (**CGRP**, ***calcitonin gene-related peptide***) está presente en el SNC y en el sistema nervioso periférico, el aparato digestivo, el aparato cardiovascular y el aparato urogenital. El CGRP tiene una ubicación similar a la de la sustancia P o la acetilcolina. La inmunorreacividad parecida a CGRP está presente en la circulación y la inyección de este péptido produce vasodilatación. El CGRP y la hormona reductora de calcio, calcitonina, son productos del gen de la calcitonina. En la glándula tiroides, se produce mRNA a través del corte y empalme, dicho mRNA codifica la síntesis de calcitonina, en tanto que en el cerebro, el corte y empalme alternativo produce el mRNA que codifica la síntesis de CGRP. CGRP tiene escaso efecto sobre el metabolismo de Ca^{2+} y la calcitonina es solo un vasodilatador débil. La liberación de CGRP por las fibras aferentes del trigémino puede contribuir al mecanismo fisiopatológico de la jaqueca (migraña). Las acciones de este péptido son mediadas por dos tipos de receptores de CGRP metabótropos.

El **neuropéptido Y** es un polipéptido muy abundante en todo el encéfalo y el sistema nervioso autónomo; actúa sobre ocho receptores identificados: Y_1-Y_8; con excepción de Y_3 estos son CGPR. La activación de estos receptores moviliza Ca^{2+} e inhibe a la adenilil ciclasa. Actúa en el SNC para aumentar el consumo de alimento, en tanto que los antagonistas de receptor Y_1 y Y_5 se utilizan para tratar la obesidad. También ejerce su acción en la periferia produciendo vasoconstricción. Actúa sobre los heterorreceptores en las terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares para disminuir la liberación de noradrenalina.

CUADRO 7-3 Efectos fisiológicos producidos por la estimulación de receptores de opioides

Receptor	Afinidad por péptido opioide endógeno	Efecto
μ	Endorfinas > encefalinas > dinorfinas	Analgesia suprarraquídea y raquídea Depresión respiratoria Estreñimiento Euforia Sedación Aumento de la secreción de hormona de crecimiento y prolactina Miosis
κ	Encefalinas > endorfinas y dinorfinas	Analgesia suprarraquídea y raquídea Diuresis Sedación Miosis Disforia
γ	Dinorfinas >> endorfinas y encefalinas	Analgesia suprarraquídea y raquídea

OTROS TRANSMISORES QUÍMICOS

El **óxido nítrico** (**NO**, ***nitric oxide***), un compuesto liberado por el endotelio de los vasos sanguíneos como un factor de relajación derivado del endotelio (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*), también se produce en el cerebro. Se sintetiza a partir de arginina, una reacción catalizada en el cerebro por una de las tres formas de óxido nítrico sintasa. Activa a la guanidilciclasa y, a diferencia de otros transmisores, es un gas, que cruza la membrana celular con facilidad y se une directamente a la guanilil ciclasa. El óxido nítrico no se almacena en las vesículas como otros transmisores característicos; se sintetiza a demanda en las zonas postsinápticas y se difunde hacia lugares adyacentes en la neurona. La síntesis puede desencadenarse por la activación de receptores de NMDA, lo cual lleva a una afluencia de Ca^{2+} y activación de **óxido nítrico sintasa neuronal** (**nNOS**, ***neuronal nitric oxide synthase***). Puede ser la señal por la cual las neuronas postsinápticas se comunican con terminaciones presinápticas para intensificar la liberación de glutamato. También desempeña una función en la plasticidad sináptica y por tanto en la memoria y el aprendizaje.

Se han identificado dos tipos de **canabinoides** endógenos como neurotransmisores: **2-araquidonil glicerol (2-AG)** y **anandamida**. Estos tampoco se almacenan en las vesículas; son sintetizados rápidamente en respuesta a la entrada de Ca^{2+} después que se despolariza una neurona. Los dos actúan sobre un receptor de canabinoide (CB_1) con una gran afinidad por el Δ^9-tetrahidrocanabinol (THC), el componente psicoactivo de la marihuana. Tales receptores se localizan principalmente en las terminaciones nerviosas presinápticas. El receptor de CB_1 desencadena una disminución mediada por la proteína G en las concentraciones de cAMP intracelular y es frecuente en las vías de dolor centrales así como en porciones del cerebelo, el hipocampo y la corteza cerebral. Además de desencadenar euforia, los agonistas del receptor CB_1 tienen un efecto antinociceptivo y los antagonistas del receptor CB_1 intensifican la nocicepción. Los canabinoides endógenos también actúan como mensajeros sinápticos retrógrados; viajan a través de una sinapsis después de su liberación y se unen a los receptores CB_1 presinápticos para inhibir la liberación adicional de transmisor. Asimismo, se ha clonado también un receptor de CB_2, que también se acopla a las proteínas C; se localiza principalmente en la periferia. Los agonistas de esta clase de receptor no producen los efectos eufóricos de activación de los receptores CB_1 y tienen el potencial de utilizarse para el tratamiento del dolor crónico.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los neurotransmisores y los neuromoduladores se dividen en dos categorías principales: transmisores de molécula pequeña y transmisores de molécula grande (neuropéptidos). Por lo general los neuropéptidos se localizan con uno de los transmisores de molécula pequeña.
- La eliminación rápida del transmisor químico de la hendidura sináptica ocurre mediante difusión, metabolismo y, en muchos casos, recaptación hacia la neurona presináptica.
- Los principales neurotransmisores son glutamato, GABA y glicina, acetilcolina, noradrenalina, serotonina y opioides. El ATP, el NO y los canabinoides también actúan como neurotransmisores o neuromoduladores.
- El aminoácido glutamato es el principal transmisor excitador en el SNC. Hay dos tipos principales de los sectores de glutamato: metabótropos (GPCR) e inótropos (receptores de conductos iónicos controlados por ligando, como kainato, AMPA y NMDA).
- GABA es el principal mediador inhibidor en el cerebro. Se han identificado tres subtipos de receptores GABA: $GABA_A$ y $GABA_C$ (conducto iónico controlado por ligandos) y $GABA_B$ (acoplado a proteína G). Los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$ tienen una amplia distribución en el SNC.
- La acetilcolina se encuentra en la unión neuromuscular, en los ganglios neurovegetativos y en las uniones nervio parasimpático posganglionar-órgano terminal, así como en algunas uniones nervio simpático posganglionar-órgano terminal. También se halla en el complejo basal del proencéfalo y en el complejo colinérgico pontomesencefálico. Hay dos tipos principales de receptores colinérgicos: muscarínicos (GPCR) y nicotínicos (receptores de conducto iónico controlados por ligando.
- Las neuronas que contienen noradrenalina están ubicadas en el locus cerúleo y otros núcleos bulbares y de la protuberancia lunar. Algunas neuronas también contienen feniletanolamina-N-metiltransferasa, la cual cataliza la conversión de noradrenalina en adrenalina. La adrenalina y la noradrenalina actúan sobre los receptores adrenérgicos α y adrenérgicos β; la noradrenalina tiene más afinidad por los receptores adrenérgicos α y la adrenalina por los receptores adrenérgicos β. Son GPCR y cada uno tiene múltiples formas.
- La serotonina (5-HT) se encuentra dentro del tallo cerebral en los núcleos del rafé de la línea media que se proyecta a porciones del hipotálamo, el sistema límbico, la neocorteza, el cerebelo y la médula espinal. Hay por lo menos siete tipos de receptores de 5-HT y muchos de estos contienen subtipos. La mayor parte de ellos son GPCR.
- Los tres tipos de receptores opioides (μ, κ y δ) son GPCR con diferentes efectos fisiológicos, distribución en el encéfalo y en otras zonas, y con afinidad por diversos péptidos opioides.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Cuál de las siguientes afirmaciones sobre los neurotransmisores es correcta?
   A. Todos los neurotransmisores se derivan de precursores de aminoácidos
   B. Los neurotransmisores de molécula pequeña son dopamina, histamina, ATP, glicina, encefalina y noradrenalina
   C. Los transmisores de molécula grande son ATP, canabinoides, sustancia P y vasopresina
   D. La noradrenalina puede actuar como un neurotransmisor en la periferia y un neuromodulador en el SNC
   E. El óxido nitroso es un neurotransmisor en el SNC.
2. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones no es correcta?
   A. El glutamato neuronal se sintetiza en la glia por la conversión enzimática de glutamina y luego se difunde hacia la terminal neuronal donde es fijado en microvesículas hasta que se libera por la entrada de Ca^{2+} en el citoplasma luego de que un potencial de acción llega a la terminación nerviosa
   B. Tras la liberación de serotonina hacia la hendidura sináptica, sus acciones se finalizan por la recaptación hacia la terminación nerviosa presináptica, una acción que puede ser bloqueada por antidepresivos tricíclicos
   C. La noradrenalina es el único transmisor de molécula pequeña que se sintetiza en vesículas sinápticas en vez de transportarse hacia la vesícula después de su síntesis
   D. Cada receptor colinérgico nicotínico está constituido por cinco subunidades formadoras de un conducto central que, cuando se activa el receptor, permite el paso de Na^+ y otros cationes
   E. La transaminasa de GABA convierte glutamato en GABA; el transportador de GABA microvesicular transporta tanto GABA como glicina hacia las vesículas sinápticas.
3. ¿Cuál de los siguientes receptores se identifica correctamente como un ionotrópico o un receptor acoplado a proteína G (GPCR)?
   A. Receptor de neurocinina: ionotrópico
   B. Receptor nicotínico: GPCR
   C. Receptor de GABAA: ionotrópico
   D. Receptor de NMDA: GPCR
   E. Glicina: GPCR.
4. Un varón de 27 años de edad fue llevado al servicio de urgencias y presenta síntomas de intoxicación por opioides. Recibió una dosis intravenosa de naloxona. Los opioides endógenos:

A. Se unen a receptores ionotrópicos y a GPCR
B. Incluyen morfina, endorfinas y dinorfinas
C. Muestran el siguiente orden de afinidad por los receptores δ: dinorfinas >> endorfinas
D. Muestran el siguiente orden de afinidad por los receptores μ: dinorfinas > endorfinas
E. Muestran el siguiente orden de afinidad por los receptores κ: endorfinas >> encefalinas.

5. Una mujer de 38 años de edad fue enviada a un psiquiatra después que le comunicó a su médico de atención primaria que tenía dificultades para dormir (se despertaba con frecuencia a las 4 a.m. en los meses previos) y presentaba anorexia que produjo una pérdida de peso de más de 9 kg. También dijo que ya no disfrutaba el salir con sus amigas o de hacer servicio voluntario para niños desfavorecidos. ¿Qué tipo de fármaco muy probablemente su médico le recomiende como paso inicial en su tratamiento?
   A. Un antagonista de receptor serotoninérgico
   B. Un inhibidor de la captación neuronal de serotonina
   C. Un inhibidor de la monoaminooxidasa
   D. Un fármaco similar a la anfetamina
   E. Un fármaco que produzca un aumento de serotonina y de la dopamina.
6. Una mujer de 55 años de edad ha recibido tratamiento a largo plazo con fenelzina por su depresión. Después de consumir vino tinto (Chianti), quesos Cheddar maduros, carnes preparadas y frutas secas, en una fiesta nocturna aparecen los síntomas siguientes en la paciente: cefalea intensa, dolor retroesternal, aceleración de ritmo cardiaco, midriasis, mayor sensibilidad a la luz y náuseas. ¿Cuál es la causa más probable de estos síntomas?
   A. Los alimentos estaban contaminados con toxina botulínica
   B. Tuvo un infarto de miocardio
   C. Presentó una jaqueca (migraña)
   D. Tuvo una reacción adversa a la mezcla de alcohol con su antidepresivo
   E. Tuvo una crisis hipertensiva por consumir alimentos ricos en tiramina mientras tomaba un inhibidor de monoaminooxidasa por su depresión.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th ed. Oxford University Press, 2002.

Fink KB, Göthert M: 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. Pharmacol Rev 2007;59:360.

Jacob TJ, Moss SJ, Jurd R: $GABA_A$ receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. Nat Rev Neurosci 2008;9:331.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic and Clinical Pharmacology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2009.

Madden DR: The structure and function of glutamate receptor ion channels. Nat Rev Neurosci 2002;3:91.

Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW: The excitatory amino acid receptors: Their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1989;29:365.

Olsen RW: The molecular mechanism of action of general anesthetics: Structural aspects of interactions with $GABA_A$ receptors. Toxicol Lett 1998;100:193.

Owens DF, Kriegstein AR: Is there more to GABA than synaptic inhibition? Nat Rev Neurosci 2002;3:715.

Roth BL: *The Serotonin Receptors: From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics*. Humana Press, 2006.

Small KM, McGraw DW, Liggett SB: Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:381.

Snyder SH, Pasternak GW: Historical review: Opioid receptors. Trends Pharmacol Sci 2003;24:198.

SECCIÓN II

Neurofisiología central y periférica

INTRODUCCIÓN A LA NEUROFISIOLOGÍA

El sistema nervioso central (SNC) puede semejarse a un procesador de computadora que es el centro de mando para la mayor parte de las funciones del organismo, sino es que todas. El sistema nervioso periférico es como una serie de cables que transmiten datos decisivos desde el SNC hasta el cuerpo y luego realimenta información del cuerpo al SNC. Este "sistema de computadora" es muy refinado y está concebido para hacer continuamente los ajustes apropiados a sus impulsos aferentes y eferentes a fin de permitir a la persona reaccionar y adaptarse a los cambios que ocurren en el medio ambiente externo e interno (sistemas sensitivos), mantener la postura, permitir la locomoción y utilizar el control motor fino de las manos para crear obras de arte (sistema somatomotor), mantener la homeostasis (sistema nervioso autónomo), regular las transiciones entre el sueño y el estado de vigilia (consciencia) y permitirnos recordar sucesos pasados y comunicarnos con el mundo exterior (funciones corticales superiores). En esta sección sobre neurofisiología se describen las propiedades fundamentales y las capacidades integradoras de los sistemas neurales que permiten el control fino de esta vasta gama de funciones. Los campos médicos como la neurología, neurocirugía y psicología clínica se basan en los fundamentos de la neurofisiología.

Uno de los motivos más frecuentes de que un individuo consulte a un médico es el dolor. El dolor crónico intenso implica reprogramar los circuitos neurales que pueden dar por resultado una sensación desagradable incluso por el simple contacto con la piel. El dolor crónico es un problema de salud devastador y se estima que afecta a casi 1 de cada 10 estadounidenses (más de 25 millones de personas). En el último decenio ha habido considerables avances en la comprensión de cómo se modifica la actividad en estos individuos y en la identificación de tipos de receptores que son específicos de las vías nociceptivas. Estos hallazgos han dado por resultado la expansión de los trabajos de investigación para crear nuevos tratamientos específicamente dirigidos a la transmisión sináptica en las vías nociceptivas centrales y la transducción sensitiva periférica. Esto es recibido con beneplácito por muchas personas que no obtienen el alivio del dolor con antiinflamatorios no esteroides o incluso con morfina. Estas clases de avances en la investigación no serían posibles sin una comprensión detallada de la forma en que el cerebro y el organismo se comunican entre sí.

Además del dolor crónico, hay más de 600 trastornos neurológicos conocidos. Tan solo casi 50 millones de personas en Estados Unidos y alrededor de 1 000 millones de personas en todo el mundo padecen los efectos de las lesiones del sistema nervioso central o periférico. Cada año, casi 7 millones de personas mueren anualmente a consecuencia de un trastorno neurológico. Los trastornos neurológicos comprenden padecimientos genéticos (p. ej., enfermedad de Huntington), enfermedades desmielinizantes (p. ej., esclerosis múltiple), trastornos del desarrollo (p. ej., parálisis cerebral), enfermedades degenerativas que afectan a tipos específicos de neuronas (p. ej., enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer), un desequilibrio de neurotransmisores (p. ej., depresión, ansiedad y trastornos de la conducta alimentaria), traumatismo (p. ej., lesiones de la médula espinal y cefálicas) y trastornos convulsivos (p. ej., epilepsia). Además, hay complicaciones neurológicas relacionadas con los problemas cerebrovasculares (p. ej., apoplejía) y la exposición a sustancias químicas neurotóxicas (p. ej., gases nerviosos, intoxicación por hongos y plaguicidas).

Los avances en la biología de las células precursoras y las técnicas de imágenes del cerebro, la mayor comprensión de las bases de la plasticidad sináptica del cerebro, una gran cantidad de nuevos conocimientos en torno a la regulación de los receptores y la liberación de neurotransmisores así como la detección de defectos genéticos y moleculares que dan por resultado problemas neurológicos son factores que han contribuido a avances en la identificación de las bases fisiopatológicas de los trastornos neurológicos. También han sentado las bases para identificar mejores tratamientos que permiten prevenir, neutralizar o estabilizar las deficiencias fisiológicas que producen los más de 600 trastornos neurológicos.

Neurotransmisión somatosensitiva: tacto, dolor y temperatura

CAPÍTULO 8

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Nombrar los tipos de receptores al tacto y la presión localizados en la piel.
- Describir los receptores que median las sensaciones de dolor y temperatura.
- Definir el potencial generador.
- Explicar los elementos básicos de la codificación sensitiva.
- Explicar las diferencias entre dolor y nocicepción, dolor primario y secundario, dolor agudo y crónico, hiperalgesia y alodinia.
- Describir y explicar el dolor visceral y referido.
- Comparar la vía que media los impulsos sensitivos del tacto, los sentidos propioceptivo y vibratorio con los que median la información proveniente de nocirreceptores (nociceptores) y termorreceptores.
- Describir los procesos que intervienen en la modulación de la transmisión de las vías del dolor.
- Enumerar algunos fármacos que se han utilizado para el alivio del dolor y explicar los fundamentos de su uso y su eficacia clínica.

INTRODUCCIÓN

En la escuela se aprende que tenemos "cinco sentidos" (tacto, vista, audición, olfato y gusto); sin embargo, esta afirmación toma en cuenta solo los sentidos que llegan a nuestra conciencia. Existen muchos **receptores sensitivos** que transmiten información sobre el medio ambiente interno y externo hacia el sistema nervioso central (SNC) pero que no llegan a la conciencia. Por ejemplo, los husos musculares proporcionan información sobre la longitud de músculo y otros receptores proporcionan información sobre la presión arterial, las concentraciones de oxígeno y de dióxido de carbono en la sangre y el pH del líquido cefalorraquídeo. La lista de modalidades sensitivas enumeradas en el cuadro 8-1 es una relación muy simplificada. Por ejemplo, los bastones y los conos responden en grado máximo a la luz de diferentes longitudes de onda y existen tres tipos diferentes de conos, uno para cada uno de los tres colores primarios. Hay cinco diferentes modalidades de gusto: dulce, salado, agrio, amargo y umami. Los sonidos de diferentes tonos se escuchan principalmente gracias a diferentes grupos de células pilosas presentes en la cóclea que son activadas al máximo por ondas de sonido de diferentes frecuencias.

Los receptores sensitivos pueden considerarse como transductores que convierten diversas formas de energía en el medio ambiente en potenciales de acción en las neuronas sensitivas. Los receptores cutáneos para el tacto y la presión son **mecanorreceptores**. Los **propioceptores** se localizan en músculos, tendones y articulaciones y transmiten información sobre la longitud y la tensión musculares. Los **termorreceptores** detectan las sensaciones de calor y frío. Los estímulos potencialmente nocivos como el dolor, el calor extremo y el frío extremo son mediados por los **nocirreceptores**. El término **quimiorreceptor** designa receptores estimulados por un cambio en la composición química del ambiente en el cual están situados. Estos comprenden los receptores para el gusto y el olfato así como los receptores viscerales como los que son sensibles a los cambios en las concentraciones plasmáticas de O_2, pH y osmolalidad. Los **fotorreceptores** son los presentes en los bastones y los conos de la retina que responden a la luz.

En este capítulo se describen principalmente las características de los receptores cutáneos que median las sensaciones de tacto, presión, dolor y temperatura, la forma en que generan impulsos en

neuronas aferentes y las vías centrales que median o modulan la información proveniente de estos receptores.

El dolor es una de las causas principales por las cuales la persona solicita consulta médica, razón por la cual este tema justifica toda la atención necesaria en este capítulo. En el capítulo 12 se describen los receptores que intervienen en la modalidad somatosensitivas de la propiocepción ya que desempeñan funciones clave en el control del equilibrio, la postura y el movimiento de las extremidades.

RECEPTORES SENSITIVOS Y ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS

MECANORRECEPTORES CUTÁNEOS

Los receptores sensitivos pueden ser terminaciones dendríticas especializadas de las fibras nerviosas aferentes y a menudo se asocian a las células no neurales que los rodean para formar un **órgano sensitivo**. El tacto y la presión son percibidos por cuatro tipos de mecanorreceptores (fig. 8-1). Los **corpúsculos de Meissner** son dendritas encapsuladas en el tejido conjuntivo y responden a cambios de la textura y a las vibraciones lentas. Las **células de Merkel** son terminaciones dendríticas expandidas y responden a la presión y al tacto sostenido. Los **corpúsculos de Ruffini** son terminaciones dendríticas acrecentadas con cápsulas alargadas y responden a la presión sostenida. Los **corpúsculos de Pacini** constan de terminaciones dendríticas no mielinizadas de una fibra nerviosa sensitiva, de 2 µm de diámetro, encapsuladas por láminas concéntricas de tejido conjuntivo que le confieren al órgano el aspecto de una cebolla de cóctel. Estos receptores responden a la presión profunda y a la vibración rápida. Los nervios sensitivos de estos mecanorreceptores son las fibras mielinizadas Aα y Aβ cuyas velocidades de conducción fluctúan de alrededor de 70-120 a cerca de 40-75 m/s, respectivamente.

NOCIRRECEPTORES

Algunos receptores sensitivos cutáneos no son órganos especializados sino más bien terminaciones nerviosas libres. Las sensaciones al dolor y la temperatura se originan en dendritas no mielinizadas de neuronas sensitivas situadas en toda la piel lampiña y vellosa lo mismo que en el tejido más profundo. Los nocirreceptores pueden dividirse en varios tipos. Los **nocirreceptores mecánicos** responden a la presión intensa (p. ej., por un objeto cortante). Los **nocirreceptores térmicos** son activados por temperaturas cutáneas superiores a 42°C o por el frío intenso. Los **nocirreceptores sensibles a estímulos químicos** responden a diversas sustancias químicas como bradicinina, histamina, acidez notable y sustancias ambientales irritantes. Los **nocirreceptores polimodales** responden a combinaciones de estos estímulos.

CUADRO 8-1 Modalidades sensitivas principales

Sistema sensitivo	Modalidad	Energía del estímulo	Clase de receptor	Tipos de células receptoras
Somatosensitivo	Tacto	Golpecitos, aleteo de 5 a 40 Hz	Mecanorreceptor cutáneo	Corpúsculos de Meissner
Somatosensitivo	Tacto	Movimiento	Mecanorreceptor cutáneo	Receptores de folículo piloso
Somatosensitivo	Tacto	Presión profunda, vibración 60-300 Hz	Mecanorreceptor cutáneo	Corpúsculo de Pacini
Somatosensitivo	Tacto	Tacto, presión	Mecanorreceptor cutáneo	Células de Merkel
Somatosensitivo	Tacto	Presión sostenida	Mecanorreceptor cutáneo	Corpúsculos de Ruffini
Somatosensitivo	Propiocepción	Distensión	Mecanorreceptor	Husos musculares
Somatosensitivo	Propiocepción	Tensión	Mecanorreceptor	Órgano tendinoso de Golgi
Somatosensitivo	Temperatura	Térmica	Termorreceptor	Receptores al frío y la tibieza
Somatosensitivo	Dolor	Química, térmica y mecánica	Quimiorreceptor, termorreceptor y mecanorreceptor	Receptores polimodales o nocirreceptores químicos, térmicos y mecánicos
Somatosensitivo	Prurito	Química	Quimiorreceptor	Nocirreceptor químico
Visual	Vista	Luminosa	Fotorreceptor	Bastones, conos
Auditivo	Audición	Sonido	Mecanorreceptor	Células pilosas (cóclea)
Vestibular	Equilibrio	Aceleración angular	Mecanorreceptor	Células pilosas (conductos semicirculares)
Vestibular	Equilibrio	Aceleración lineal, gravedad	Mecanorreceptor	Células pilosas (órganos de otolito)
Olfativo	Olfato	Química	Quimiorreceptor	Neurona somatosensitiva olfativa
Gustativo	Gusto	Química	Quimiorreceptor	Taste Botones gustativos

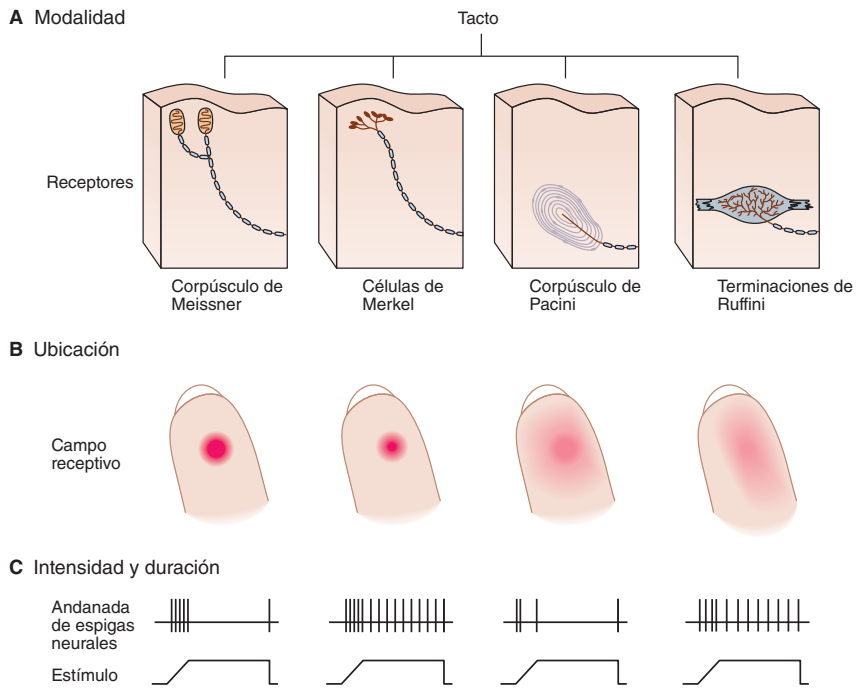


FIGURA 8-1 Los sistemas sensitivos codifican cuatro atributos elementales de los estímulos: modalidad, ubicación (campo receptivo), intensidad y duración (cronología). A) La mano humana tiene cuatro tipos de mecanorreceptores; su activación combinada produce la sensación de contacto con un objeto. La activación selectiva de las células de Merkel y las terminaciones de Ruffini produce la sensación de presión constante; la activación selectiva de los corpúsculos de Meissner y de Pacini produce sensación de hormigueo y una sensación vibratoria. **B)** La ubicación de un estímulo es codificada por la distribución espacial de la población de receptores activados. Un receptor se descarga solo cuando se toca la piel cercana a sus terminaciones sensitivas. Estos campos receptivos de los mecanorreceptores (que se muestran como zonas rojas en las yemas de los dedos) difieren en tamaño y en la respuesta al tacto. Las células de Merkel y los corpúsculos de Meissner proporcionan la ubicación más precisa ya que tienen los campos receptivos más pequeños y son más sensibles a la presión aplicada por una sonda pequeña. **C)** La intensidad del estímulo es señalada por las velocidades de descarga de los receptores individuales; la duración del estímulo es señalada por el periodo que dura la descarga. Las andanadas de espigas indican potenciales de acción desencadenados por la presión con una pequeña sonda en el centro de cada campo receptivo. Los corpúsculos de Meissner y de Pacini se adaptan con rapidez, los otros se adaptan con lentitud. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

Los impulsos provenientes de los nocirreceptores son transmitidos a través de dos tipos de fibras, las fibras Aδ que tienen una capa de mielina delgada (2 a 5 μm de diámetro) y que conducen los impulsos a velocidades de casi 12 a 35 m/s y las fibras C no mielinizadas (de 0.4 a 1.2 μm de diámetro) que conducen impulsos a bajas velocidades de casi 0.5 a 2 m/s. La activación de las fibras Aδ, que liberan **glutamato**, intervienen en el **primer dolor** (también llamado **dolor rápido** o **dolor epicrítico**) que es una respuesta rápida y que media el aspecto discriminador del dolor o la capacidad para localizar el lugar y la intensidad del estímulo nocivo. La activación de las fibras C, que libera una combinación de glutamato y s**ustancia P**, interviene en el **segundo dolor tardío** (también llamado **dolor lento** o **dolor protopático**) que es la sensación sorda, intensa, difusa y desagradable asociada a un estímulo nocivo. El **prurito** y las **cosquillas** también están relacionados con la sensación al dolor **(recuadro clínico 8-1)**.

Existen diversos receptores situados en las terminaciones de los nervios sensitivos nociceptivos que responden a estímulos térmicos, mecánicos o químicos nocivos **(fig. 8.2)**. Muchos de estos son parte de una familia de conductos catiónicos no selectivos llamados **conductos de potencial de receptor transitorio** (**TRP**, ***transient receptor potential***). Esto incluye receptores de **TRPV1** (la V hace referencia a un grupo de sustancias químicas llamado **vainilloides**) que son activados por el calor intenso, los ácidos y las sustancias químicas como la **capsaicina** (el principio activo de los pimientos y un ejemplo de un vainilloide). Los receptores TRPV1 también pueden ser activados indirectamente por la activación inicial de los receptores TRPV3 presentes en los queratinocitos de la piel. Los estímulos nocivos de origen mecánico, por frío y químicos pueden activar los receptores **TRPA1** (A, por **ankirina**) presentes en las terminaciones nerviosas sensitivas. Las terminaciones nerviosas sensitivas también tienen **receptores de conducto iónico que perciben ácido** (**ASIC**, ***acid sensing ion channel***) que son activados por cambios del pH dentro de un intervalo fisiológico y pueden ser los receptores dominantes que median el dolor provocado por el ácido. Además de la activación directa de los receptores sobre las terminaciones nerviosas, algunos estímulos nociceptivos liberan moléculas intermedias que luego activan receptores en la terminación nerviosa. Por ejemplo, los estímulos mecánicos nociceptivos causan la liberación de ATP el cual ejerce su acción sobre los **receptores purinérgicos** (p. ej., P2X, un receptor ionotrópico y P2Y, un receptor acoplado a proteína G). La **cinasa A de receptor de tirosina** (**TrkA**) es activada por el f**actor de crecimiento nervioso** (**NGF**, ***nerve growth factor***) que es liberado como resultado de lesión del tejido.

RECUADRO CLÍNICO 8-1

Prurito y cosquillas

La comezón (**prurito**) no representa un problema importante para las personas sanas, pero el prurito intenso que es difícil de tratar se presenta en padecimientos como insuficiencia renal crónica, algunas formas de hepatopatía, dermatitis atópica e infección por VIH. Se puede identificar en la piel mediante una cartografía cuidadosa de los puntos pruriginosos, sobre todo en zonas donde existen muchas terminaciones libres formadas por fibras nerviosas no mielinizadas. Además, se han demostrado fibras específicas para el prurito en el haz espinotalámico ventrolateral. Este y otros datos implican la existencia de una vía específica para el prurito. La estimulación relativamente leve, sobre todo si es producida por algo que se mueve a través de la piel, produce prurito y cosquillas. Es interesante que una sensación de cosquilla suela considerarse como placentera, en tanto que el prurito es molesto y el dolor es desagradable. El prurito puede producirse no solo por la estimulación mecánica local repetida de la piel sino también por diversas sustancias químicas como **histamina** y cininas como **bradicinina** que son liberadas en la piel en respuesta a la lesión del tejido. Las cininas ejercen sus efectos mediante la activación de dos tipos de receptores acoplados a la proteína G: B_1 y B_2. La activación de los receptores B_2 a la bradicinina es un fenómeno corriente abajo en la activación del **receptor activado por proteasa-2 (PAR-2)**, que desencadena una respuesta nociceptiva y una pruritógena.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El rascado simple alivia el prurito porque activa las fibras aferentes grandes de conducción rápida que controlan la transmisión en el asta dorsal de una manera análoga a la inhibición del dolor por la estimulación de aferentes similares. Los **antihistamínicos** son eficaces para reducir el prurito relacionado con una reacción alérgica. En un modelo en ratones que muestra una conducta de rascado en respuesta a la activación de los receptores PAR-2, el tratamiento con un antagonista de receptor B_2 redujo la conducta de rascado. Los antagonistas de receptores B_2 pueden ser un tratamiento útil para tratar los trastornos pruriginosos.

Las terminaciones nerviosas también tienen diversos receptores que responden a mediadores inmunitarios que son liberados en respuesta a la lesión de los tejidos. Estos son los receptores B_1 y B_2 (bradicinina), los receptores prostanoides (prostaglandinas) y los receptores de citocinas (interleucinas). Estos receptores son mediadores del **dolor inflamatorio**.

TERMORRECEPTORES

Los **receptores al frío** inocuo se ubican en las terminaciones dendríticas de las fibras Aδ y las fibras C, en tanto que los **receptores al calor** inocuo se localizan en las fibras C. Los experimentos cartográficos muestran que la piel tiene puntos definidos sensibles al frío y sensibles al calor. Los puntos sensibles al frío son cuatro a 10 veces más numerosos que los sensibles al calor. El umbral para la activación de los receptores al calor es 30°C y aumenta su velocidad de descarga a medida que la temperatura de la piel se incrementa a 46°C. Los receptores al frío están inactivos a temperaturas de 40°C, pero luego aumentan constantemente su velocidad de descarga conforme la temperatura de la piel desciende a casi 24°C. A medida que disminuye más la temperatura de la piel, la frecuencia de descarga de los receptores al frío se reduce hasta que la temperatura llega a 10°C. Por debajo de esa temperatura, se desactivan y el frío se convierte en un anestésico local eficaz.

El receptor que es activado por el frío moderado es el **TRPM8**. La M designa el **mentol**, el componente de la menta que le confiere su sabor "fresco". Los receptores **TRPV4** son activados por temperaturas tibias de hasta 34°C; los receptores **TRPV3** responden a temperaturas un poco más altas de 35°C a 39°C.

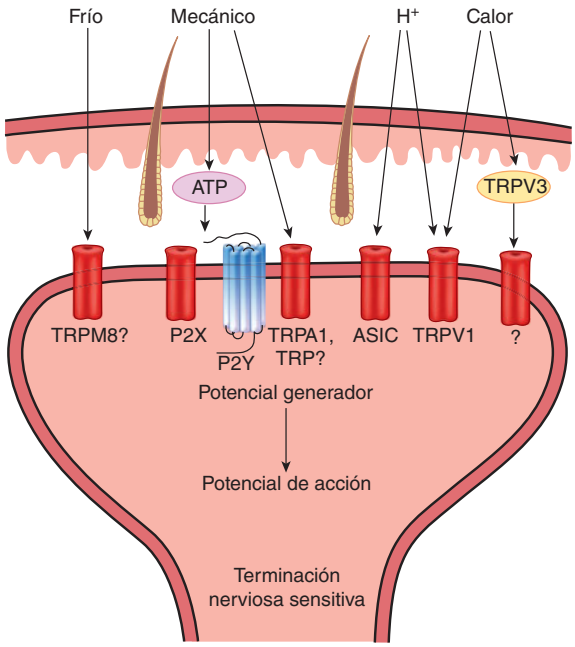


FIGURA 8-2 Receptores en las terminaciones nerviosas no mielinizadas nociceptivas de la piel. Los estímulos nociceptivos (p. ej., el calor) pueden activar algunos receptores directamente debido a la transducción de la energía del estímulo por los receptores (p. ej., el conducto del potencial de receptor transitorio (TRP) TRPV1) o de manera indirecta por la activación de los conductos de TRP sobre los queratinocitos (p. ej., TRPV3). Los nocirreceptores (p. ej., mecanorreceptores) también pueden ser activados por la liberación de moléculas intermedias (p. ej., ATP). ASIC, conducto iónico sensible a ácido; P2X, purinociceptor ionotrópico; P2Y, receptor purinérgico acoplado a proteína G.

GENERACIÓN DE IMPULSOS EN LOS RECEPTORES CUTÁNEOS

La forma en que los receptores sensitivos generan potenciales de acción en los nervios que los inervan es variable y depende de la complejidad del órgano sensitivo. En la piel, se ha estudiado con

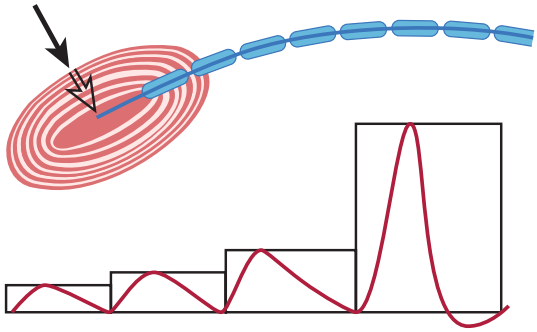


FIGURA 8-3 Demostración de que el potencial generador en un corpúsculo de Pacini se origina en la terminal nerviosa no mielinizada. Se muestran las respuestas eléctricas a las presiones (flecha negra) de 1, 2×, 3× y 4×. El estímulo más potente producido por un potencial de acción en el nervio sensitivo, que se origina en el centro del corpúsculo. (Reproducido con autorización de Waxman SG: *Clinical Neuroanatomy*, 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2010.)

algún detalle el corpúsculo de Pacini. La vaina de mielina del nervio sensitivo comienza en el interior del corpúsculo (fig. 8-3). El primer nódulo de Ranvier también está situado en su interior; el segundo suele ubicarse cerca del punto en el cual la fibra nerviosa sale del corpúsculo.

POTENCIALES GENERADORES

Cuando se aplica una presión leve al corpúsculo de Pacini, se registra un potencial despolarizante no propagado que se parece a un potencial postsináptico excitador (EPSP, *excitatory postsynaptic potential*). A este se le llama **potencial generador** o **potencial de receptor** (fig. 8-3). A medida que aumenta la presión, se incrementa la magnitud del potencial de receptor y el receptor convierte la energía mecánica en una respuesta eléctrica, cuya magnitud es proporcional a la intensidad del estímulo. Por consiguiente, se describen las respuestas como **potenciales graduados** más que de todo o nada como en el caso de un **potencial de acción**. Cuando la magnitud del potencial generador llega a casi 10 mV, se produce un potencial de acción en el primer nódulo de Ranvier. Después se repolariza el nervio. Si el potencial generador es lo suficientemente grande, la neurona se descarga de nuevo tan pronto como se repolariza y continúa descargándose mientras el potencial generador sea lo suficientemente grande para llevar al potencial de membrana del nódulo al nivel de descarga. Por consiguiente, el nudo convierte la respuesta graduada del receptor en potenciales de acción cuya frecuencia es proporcional a la magnitud del estímulo aplicado.

CODIFICACIÓN SENSITIVA

La conversión de un estímulo del receptor a una sensación reconocible se denomina **codificación sensitiva**. Todos los sistemas sensitivos codifican cuatro atributos elementales de un estímulo: modalidad, ubicación, intensidad y duración. La **modalidad** es el tipo de energía permitida por el estímulo. La **ubicación** es el lugar del cuerpo o el espacio donde se originó el estímulo. La **intensidad** es señalada por la amplitud de la respuesta o la frecuencia de generación del potencial de acción. La **duración** alude al tiempo desde el inicio hasta el final de la respuesta en el receptor. Estos atributos de codificación sensitiva se muestran para la modalidad del tacto en la figura 8-1.

Cuando se estimula el nervio de un receptor sensitivo específico, la sensación desencadenada es la correspondiente a la de la especialización del receptor no importa cómo o dónde se inicie la actividad en el nervio. Este principio, enunciado primeramente por Johannes Müller en 1835, se ha denominado **ley de energías específicas de nervio**. Por ejemplo, si el nervio sensitivo de un corpúsculo de Pacini en la mano es estimulado por presión en el codo o por irritación por un tumor en el plexo braquial, la sensación desencadenada es el tacto. El principio general de las energías específicas del nervio sigue siendo uno de los fundamentos de la fisiología sensitiva.

MODALIDAD

Los seres humanos tienen cuatro clases básicas de receptores basadas en su sensibilidad a una forma predominante de energía: mecánica, térmica, electromagnética o química. La forma específica de energía a la cual un receptor es más sensible se denomina su **estímulo adecuado**. Por ejemplo, el estímulo adecuado para los bastones y los conos en el ojo es la luz (un ejemplo de energía electromagnética). Los receptores responden a formas de energía diferentes a la de sus estímulos adecuados, pero el umbral para estas respuestas inespecíficas es mucho más alto. La presión sobre el globo ocular estimula bastones y conos, por ejemplo, el umbral de estos receptores a la presión es mucho más alto que el umbral de los receptores a la presión presentes en la piel.

UBICACIÓN

El término **unidad sensitiva** designa un solo axón sensitivo y todas sus ramas periféricas. Estas ramas tienen un número variable pero pueden ser numerosas, sobre todo en la sensibilidad cutánea. El **campo receptivo** de una unidad sensitiva es la distribución espacial en la cual un estímulo produce una respuesta en esta unidad (fig. 8-1). La representación de los sentidos en la piel es en puntos. Si se obtiene un mapa detallado de la piel, milímetro a milímetro, con un pelo fino, se produce una sensación de tacto en los puntos superpuestos a estos receptores al tacto. No se desencadena ninguno en las zonas interpuestas. Asimismo, las sensaciones a la temperatura y el dolor son producidas por la estimulación de la piel solamente sobre los puntos donde están situados los receptores de estas modalidades. En la córnea y la esclerótica adyacente del ojo, el área de superficie inervada por una sola unidad sensitiva mide de 50 a 200 mm^2. El área inervada por una unidad sensitiva por lo general se superpone y se interdigita con las zonas inervadas por otras.

Uno de los mecanismos más importantes que permiten localizar el lugar de un estímulo es la **inhibición lateral**. La información proveniente de neuronas sensitivas cuyos receptores están en el borde periférico del estímulo es inhibida en comparación con la información de las neuronas sensitivas en el centro del estímulo. Por consiguiente, la inhibición lateral intensifica el contraste entre el centro y la periferia de una zona estimulada e incrementa la capacidad

del cerebro para ubicar un impulso sensitivo. La inhibición lateral es inherente a la **discriminación de dos puntos** (recuadro clínico 8-2).

INTENSIDAD

La intensidad de la sensación está determinada por la amplitud del estímulo que se aplica al receptor. Esto se ilustra en la figura 8-4. A medida que se aplica más presión en la piel, el potencial del receptor en el mecanorreceptor aumenta (no se muestra) y también se incrementa la frecuencia de los potenciales de acción en un solo axón que transmite información al SNC. Además de incrementar la frecuencia de descarga en un solo axón, la mayor intensidad de la estimulación también alistará más receptores hacia el campo receptivo.

A medida que aumenta la fuerza del estímulo, tiende a propagarse en una zona extensa y por lo general no sólo activa los órganos sensitivos que están en contacto inmediato con el mismo, sino también "alista" los de la zona circundante. Además, estímulos débiles activan a los receptores con los umbrales más bajos y los estímulos más potentes también activan a los receptores con umbrales más altos. Algunos de los receptores activados son parte de la misma unidad sensitiva y por tanto aumenta la frecuencia del impulso en la unidad. Debido a la imbricación y a la interdigitación de una unidad con otra, los receptores de otras unidades también son estimulados y en consecuencia se disparan más unidades. De esta manera, se activan más vías aferentes, lo cual se interpreta en el cerebro como un aumento de la intensidad de la sensación.

DURACIÓN

Si un estímulo de fuerza constante se mantiene en un receptor sensitivo, la frecuencia de los potenciales de acción en su nervio sensitivo disminuye con el tiempo. A este fenómeno se le conoce como **adaptación del receptor** o **desensibilización**. El grado en el cual ocurre la adaptación varía de un sentido a otro. Los receptores pueden clasificarse en **receptores de adaptación rápida** (**fásicos**) y **receptores de adaptación lenta** (**tónica**). Esto se ilustra para los diferentes tipos de receptores al tacto en la figura 8-1. Los corpúsculos de Meissner y de Pacini son ejemplos de receptores de adaptación rápida y las células de Merkel y las terminaciones de Ruffini son ejemplos de receptores de adaptación lenta. Otros ejemplos de receptores de adaptación lenta son los husos musculares y los nociceptores. Diferentes tipos de adaptación sensitiva posiblemente tienen alguna utilidad para el individuo. El tacto leve produciría

RECUADRO CLÍNICO 8-2

Exploración neurológica

El tamaño de los campos receptivos para el tacto leve puede medirse mediante la **prueba de discriminación de dos puntos**. En este procedimiento, se colocan simultáneamente en la piel las dos puntas de un calibrador y se mide la distancia mínima entre las dos puntas del calibrador que pueden percibirse como puntos de estimulación diferentes. A esto se le conoce como **umbral de discriminación de dos puntos**. Si la distancia es muy pequeña, cada punta del calibrador está tocando el campo receptivo de solo una neurona sensitiva. Si la distancia entre los puntos de estimulación es menor a este umbral, solo se podrá percibir un punto de estimulación. Por consiguiente, el umbral de discriminación de dos puntos es una medida de la **agudeza táctil**. La magnitud de los umbrales de discriminación de dos puntos varía de un lugar a otro en el cuerpo y es más pequeña donde los receptores al tacto son más abundantes. Los puntos de estímulo en el dorso, por ejemplo, deben estar separados por lo menos 65 mm para que se puedan distinguir como diferentes, en tanto que en las yemas de los dedos se reconocen dos estímulos si están separados por un mínimo de 2 mm. Las personas ciegas se benefician de la agudeza táctil de las yemas de los dedos que facilita la capacidad de leer con el método de Braille; los puntos que forman los símbolos en Braille están separados 2.5 mm. Se utiliza la discriminación de dos puntos para poner a prueba la integridad del **sistema del cordón dorsal** (**lemnisco interno**), la vía central para el tacto y la propiocepción.

Se valora la **sensibilidad vibratoria** mediante la aplicación de un diapasón vibrante (128 Hz) en la piel de las yemas de los dedos, en la punta del dedo del pie o en las prominencias óseas de los dedos del pie. La respuesta normal es una sensación de "zumbido". La sensación es más intensa sobre los huesos. Se utiliza también el término **parestesia** para describir esta capacidad de sentir las vibraciones mecánicas. Los receptores que intervienen son los receptores al tacto, sobre todo los **corpúsculos de Pacini**, pero también es necesario un factor tiempo. Un patrón de estímulos de presión rítmica se interpreta como vibración. Los impulsos que intervienen en la sensación vibratoria son transportados en los cordones dorsales. La degeneración de esta parte de la médula espinal ocurre en la diabetes mal controlada, anemia perniciosa, deficiencias de vitamina B_{12} o la tabes dorsal en etapa temprana. La elevación del umbral para los estímulos vibratorios es un síntoma temprano de esta degeneración. La sensación vibratoria y la propiocepción están íntimamente relacionadas; cuando disminuye una, lo mismo ocurre con la otra.

La **estereognosia** es la percepción de la forma y la naturaleza de un objeto sin mirarlo. Las personas normales identifican con facilidad objetos como llaves y monedas de diversas denominaciones. Esta capacidad depende de la integridad de la sensación táctil y de presión y es afectada cuando se lesionan los cordones dorsales. La imposibilidad para identificar un objeto mediante el tacto se denomina **agnosia táctil**. También tiene un componente cortical importante; la estereognosia alterada es un signo inicial de daño de la corteza cerebral y a veces ocurre cuando no hay ningún defecto detectable en la sensación de tacto y presión cuando hay una lesión de la corteza somatosensitiva primaria. La estereoagnosia también se expresa en la imposibilidad de identificar un objeto con la vista (**agnosia visual**), la imposibilidad de identificar sonidos o palabras (**agnosia auditiva**) o el color (**agnosia al color**) o bien, la imposibilidad de identificar la ubicación o posición de una extremidad (**agnosia para la posición**).

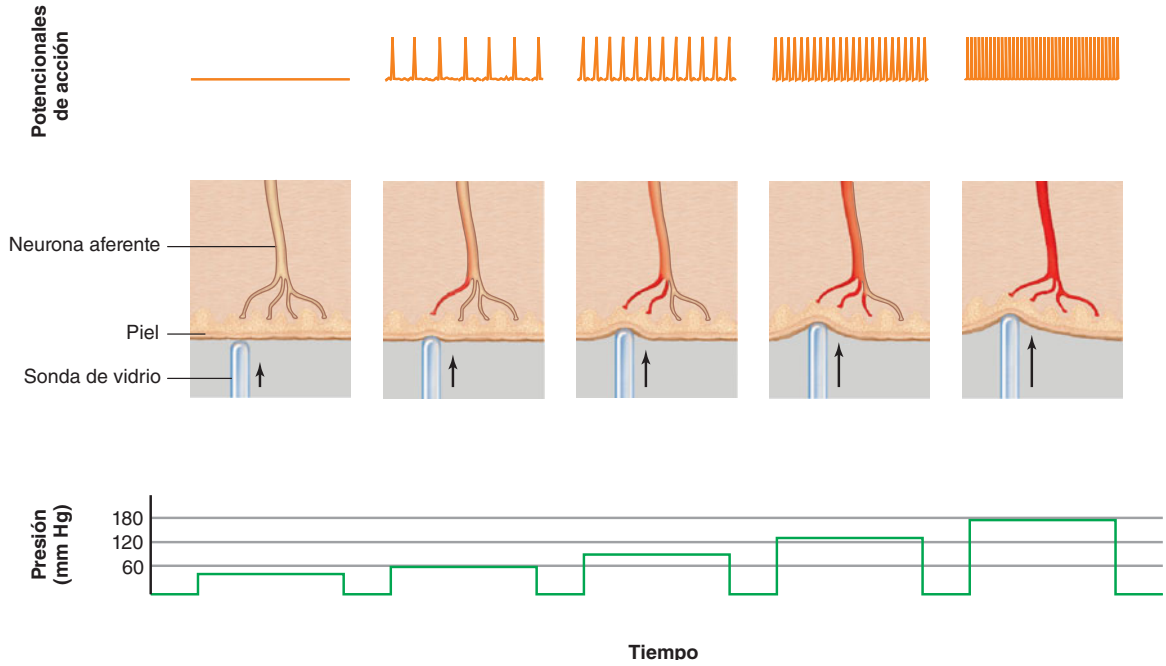


FIGURA 8-4 Relación entre el estímulo y la frecuencia del impulso en una fibra aferente. Los potenciales de acción en una fibra aferente de un mecanorreceptor de una unidad sensitiva individual aumentan en frecuencia a medida que las ramas de la neurona aferente son estimuladas por la presión de magnitud creciente. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*. 11th edition, New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

distracciones si fuese persistente; y por el contrario, la adaptación lenta de los impulsos del huso es necesaria para mantener la postura. También, los impulsos provenientes de los nocirreceptores proporcionan una advertencia que perdería su utilidad si se adaptara y desapareciera.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

El componente sensitivo de una exploración neurológica comprende la valoración de diversas modalidades sensitivas como son el tacto, la propiocepción, el sentido de la vibración y el dolor. La función sensitiva cortical puede valorarse colocando objetos conocidos en las manos de un paciente y pidiéndole que los identifique con los ojos cerrados. En el recuadro clínico 8-2 se describen algunas de las valoraciones frecuentes que se realizan en una exploración neurológica.

DOLOR

Uno de los motivos más frecuentes por los que una persona consulta al médico es porque tiene dolor. Sir Charles Sherrington, neurofisiólogo inglés denominó al dolor "el acompañante físico de un reflejo imperoprotector". Los estímulos dolorosos por lo general inician respuestas de retirada y evitación potentes. El dolor difiere de otras sensaciones porque emite una advertencia de que algo está mal, tiene prioridad sobre otras señales y conlleva un afecto desagradable. Es inmensamente complejo pues cuando se lesiona el tejido, se sensibilizan y se organizan vías nociceptivas centrales lo que lleva al **dolor crónico** o persistente (recuadro clínico 8-3).

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Para fines científicos y clínicos, la *International Association for the Study of Pain* (IASP) define el **dolor** como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada a lesión real o potencial de los tejidos, o descrita en términos de tal daño". Se debe distinguir del término **nocicepción** que la IASP define como la actividad inconsciente desencadenada por un estímulo doloroso que se aplica a los receptores sensitivos.

El dolor suele clasificarse como **fisiológico** o **dolor agudo** y **patológico** o **dolor crónico**, que comprende **dolor inflamatorio** y **dolor neuropático**. El dolor agudo suele tener un inicio súbito y cede durante el proceso de cicatrización; puede considerarse "dolor bueno" porque representa un mecanismo protector importante. El reflejo de retirada es un ejemplo de la expresión de esta función protectora del dolor.

El dolor crónico puede considerarse "dolor malo" pues persiste mucho tiempo después del restablecimiento tras una lesión y suele ser resistente a los analgésicos de uso común, como los **antiinflamatorios no esteroideos** (**NSAID**, ***nonsteroidal anti-inflammatory drugs***) y a los **opiáceos**. El dolor crónico puede deberse a una lesión nerviosa (dolor neuropático) como la de la neuropatía diabética, la lesión nerviosa provocada por toxinas y la isquemia. La **causalgia** es un tipo de dolor neuropático (recuadro clínico 8-3).

HIPERALGESIA Y ALODINIA

El dolor suele acompañarse de **hiperalgesia** y **alodinia**. La hiperalgesia es una respuesta acentuada a un estímulo nocivo y la alodinia

RECUADRO CLÍNICO 8-3

Dolor crónico

Un estudio publicado en 2009 en *Scientific American* indicaba que 10 a 20% de las poblaciones estadounidenses y europeas presentaban **dolor crónico**; 59% de estas personas son mujeres. De los varones que participaron en una encuesta de médicos de atención primaria, solo 15% señalaron que se sentían cómodos tratando a pacientes con dolor crónico y 41% dijeron que esperaban hasta que los pacientes específicamente pidieran analgésicos narcóticos antes de recetarlos. Casi 20% de los adultos con dolor crónico indicó que había acudido a un terapeuta de medicina alternativa. Los factores de riesgo para el dolor crónico del cuello y el dorso son envejecimiento, género femenino, ansiedad, trabajos repetidos, obesidad, depresión, levantamiento de objetos pesados y uso de nicotina. Un ejemplo de dolor crónico es el **dolor neuropático** que puede presentarse cuando se lesionan las fibras nerviosas. El daño nervioso puede causar una respuesta inflamatoria por activación de la microglia en la médula espinal. El dolor neuropático es intenso y un problema difícil de tratar. La molestia resultante dura más tiempo que la propia lesión. Por ejemplo, en la **causalgia** ocurre un dolor urente espontáneo mucho después de lesiones aparentemente triviales. El dolor suele acompañarse de **hiperalgesia** y **anodinia**. También ocurre **distrofia simpática refleja**. En este trastorno, la piel en la zona afectada está delgada y brillante y tiene el pelo más crecido. Esto puede deberse a los brotes y a la proliferación final de fibras nerviosas simpáticas noradrenérgicas hacia los ganglios de la raíz dorsal de los nervios somatosensitivos de la zona lesionada. La descarga simpática desencadena entonces dolor. Por tanto, al parecer se han formado cortos circuitos en la periferia y las fibras alteradas pertinentes son estimuladas por la noradrenalina al nivel del ganglio de la raíz dorsal.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El dolor crónico suele ser resistente a la mayor parte de las modalidades de tratamiento habitual como **antiinflamatorios no esteroideos** e incluso opiáceos. En los nuevos métodos para tratar el dolor crónico, algunas modalidades de tratamiento se enfocan en la transmisión sináptica en las vías nociceptivas y la transducción somatosensitiva periférica. El **PRPV1**, un receptor de capsaicina, es activado por estímulos nocivos como calor, fotones y productos de inflamación. Los **parches transdérmicos de capsaicina** o cremas reducen el dolor al agotar el aporte de sustancia P en los nervios. Nax1.8 (un conducto del sodio resistente a la tetrodotoxina y controlado por voltaje) se asocia singularmente a neuronas nociceptivas en los ganglios de la raíz dorsal. La **lidocaína** y la **mexiletina** son útiles en algunos casos de dolor crónico y pueden actuar bloqueando este conducto. La **ziconotida**, un antagonista de los conductos de Ca^{2+} de tipo N controlado por voltaje, fue aprobada para la analgesia intratecal en pacientes con dolor crónico persistente a tratamiento. La **gabapentina** es un fármaco anticonvulsivo, análogo de GABA; se ha demostrado que es eficaz para tratar el **dolor inflamatorio** y neuropático al actuar sobre los conductos de Ca^{2+} controlados por voltaje. Otros dos anticonvulsivos que son el **topiramato** y el **ácido valproico** (**valproato**) bloquean los conductos de Na^+ regulados por voltaje y se utilizan para tratar la **migraña**. Los **antagonistas del disruptivo receptor NMDA** se puede administrar simultáneamente con un opiáceo para reducir la tolerancia a este. Los **cannabinoides** endógenos tienen acciones analgésicas además de sus efectos eufóricos. Los fármacos que actúan sobre los receptores CB_2 que carecen de efectos eufóricos se están investigando para el tratamiento del dolor neuropático.

es una sensación de dolor en respuesta a un estímulo normalmente inocuo. Un ejemplo del último es la sensación de dolor por una ducha con agua tibia cuando la piel está lesionada por una quemadura solar.

La hiperalgesia y la alodinia significan un aumento de la sensibilidad de las fibras aferentes nociceptivas. La **figura 8-5** muestra la forma en que las sustancias químicas liberadas en el lugar de la lesión pueden también activar directamente los receptores presentes en las terminaciones nerviosas sensitivas y dar origen a dolor inflamatorio. Las células lesionadas también liberan sustancias químicas como K^+ que directamente despolarizan terminaciones nerviosas y vuelven más reactivos a los nocirreceptores (**sensibilización**). Las células lesionadas también liberan **bradicinina** y sustancia C, que sensibiliza más las terminales nociceptivas. La histamina es liberada por las células cebadas, la serotonina (5-HT) de las plaquetas y las prostaglandinas por las membranas celulares, todas las cuales contribuyen al proceso inflamatorio y activan o sensibilizan a los nocirreceptores. Algunas sustancias liberadas ejercen su acción liberando otra (p. ej., la bradicinina activa las terminaciones nerviosas Aδ y se incrementa la síntesis y la liberación de prostaglandinas). La prostaglandina E_2 (un metabolito del ácido araquidónico producido por la acción de la ciclooxigenasa) es liberada por las células lesionadas y causa hiperalgesia. Es por esto que el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores de la ciclooxigenasa) alivian el dolor.

Además de la sensibilización de las terminaciones nerviosas por mediadores químicos, ocurren otros cambios diversos en la periferia y el SNC que pueden contribuir al dolor crónico. El factor de crecimiento nervioso (NGF, *nerve growth factor*) liberado por la lesión de los tejidos es captado por las terminaciones nerviosas y transportado en dirección retrógrada a los cuerpos de las células en los ganglios de la raíz dorsal donde puede alterar la expresión génica. El transporte es facilitado por la activación de los receptores TrkA en las terminaciones nerviosas. En los ganglios de la raíz dorsal, el NGF aumenta la producción de sustancia P y convierte las neuronas no nociceptivas en neuronas nociceptivas (un cambio fenotípico). El NGF también influye en la expresión de un conducto del sodio

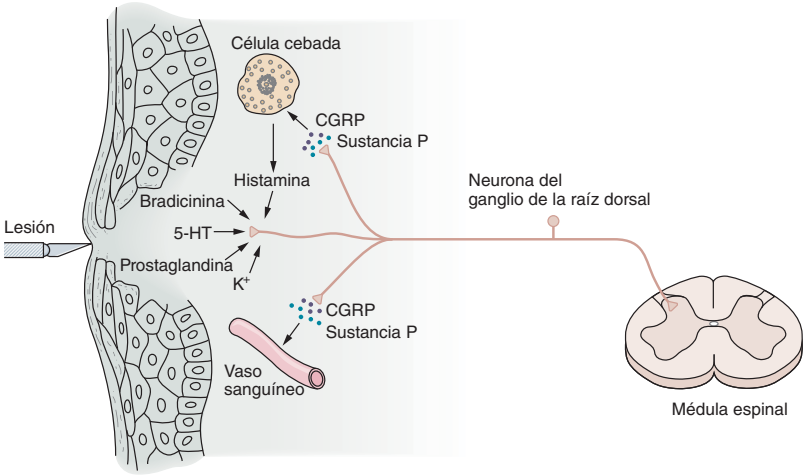


FIGURA 8-5 Los mediadores químicos son liberados en respuesta al daño de los tejidos y pueden sensibilizar o activar directamente a los nocirreceptores. Estos factores contribuyen a la hiperalgesia y a la alodinia. La lesión del tejido libera bradicinina y prostaglandina que sensibilizan o activan a los nocirreceptores, que a su vez, liberan sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). La sustancia P actúa sobre las células cebadas y produce desgranulación y liberación de histamina, la cual activa a los nocirreceptores. La sustancia P produce extravasación de plasma y el CGRP dilata los vasos sanguíneos; el edema resultante origina la liberación adicional de bradicinina. La serotonina (5-HT) es liberada por las plaquetas y activa a los nocirreceptores. (Reproducido con autorización de Lembeck F:CIBA Foundation Symposium, Summit, NJ: Pitman Medical; 1981.)

resistente a la tetrodotoxina **(Nav 1.8)** en los ganglios de la raíz dorsal, aumentando más la actividad.

Las fibras nerviosas lesionadas experimentan formación de brotes, de manera que las fibras de receptores al tacto forman sinapsis en las neuronas del asta dorsal de la médula que normalmente reciben solo impulsos nociceptivos (véase adelante). Esto explica por qué estímulos inocuos pueden desencadenar dolor después de la lesión. La liberación combinada de sustancia P y glutamato por las aferentes nociceptivas en la médula espinal produce activación excesiva de **receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato)** en las neuronas medulares, un fenómeno llamado "finalización" que da por resultado un aumento de la actividad en las vías de transmisión del dolor. Otro cambio en la médula espinal se debe a la activación de la **microglia** cerca de las terminaciones nerviosas aferentes en la médula espinal mediante la liberación de transmisores de los aferentes sensitivos. Esto, a su vez, da por resultado la liberación de citosinas proinflamatorias y quimiocinas que modulan el procesamiento del dolor al afectar la liberación presináptica de neurotransmisores y la excitabilidad postsináptica, Hay receptores P2X en la microglia; los antagonistas de estos receptores pueden ser un tratamiento útil para el dolor crónico.

DOLOR PROFUNDO Y VISCERAL

La principal diferencia entre el dolor superficial y profundo o visceral es la índole del dolor desencadenado por los estímulos nocivos. Esto probablemente se debe a una deficiencia relativa de fibras nerviosas Aδ en las estructuras profundas, de manera que se produce escaso dolor agudo rápido. Además, el dolor profundo y el dolor visceral no están bien circunscritos, producen náusea y a menudo se acompañan de diaforesis y cambios de la presión arterial. El dolor puede ser desencadenado en condiciones experimentales, mediante la inyección de solución salina hipertónica, en el periostio y los ligamentos. El dolor producido de esta manera inicia la contracción refleja del músculo estriado cercano. Esta contracción refleja es similar al espasmo muscular relacionado con lesiones de huesos, tendones y articulaciones. Los músculos con contracción estacionaria se vuelven isquémicos y la isquemia estimula los receptores al dolor en los músculos. El dolor, a su vez, inicia más espasmo y se establece un ciclo vicioso.

El dolor visceral, además de no estar bien circunscrito, ser desagradable y acompañarse de náusea y síntomas autonómicos, suele irradiarse a otras zonas. El sistema nervioso autónomo, al igual que el somático, tiene componentes aferentes, estaciones integradoras centrales y vías efectoras. Los receptores al dolor y las otras modalidades sensitivas presentes en las vísceras son similares a los de la piel, pero hay diferencias notables en su distribución. No hay propioceptores en las vísceras y son escasos los receptores a la temperatura y al tacto. Hay nocirreceptores (*nociceptors*) presentes, aunque tienen una distribución más escasa que en las estructuras somáticas.

Las fibras aferentes de estructuras viscerales llegan al SNC a través de nervios simpáticos y parasimpáticos. Sus cuerpos celulares están situados en los ganglios de la raíz dorsal y en los ganglios nerviosos craneales homólogos. En concreto, hay fibras aferentes viscerales en los nervios facial, glosofaríngeo y vago; en las raíces dorsales torácicas y lumbares altas, así como en las raíces dorsales sacras.

Casi todas las personas saben por experiencia personal que el dolor visceral puede ser muy intenso. Los receptores presentes en las paredes de las vísceras huecas son muy sensibles a la distensión de estos órganos. Tal distensión puede producirse en condiciones experimentales en el tubo digestivo por la insuflación de un globo adherido a un tubo deglutido. Esto produce dolor que aparece y desaparece (**cólico intestinal**) conforme el intestino se contrae y se relaja sobre el globo. Un cólico similar es producido en la obstrucción intestinal por las contracciones del intestino dilatado por encima de la obstrucción. Cuando un órgano visceral está inflamado

o hiperémico, los estímulos relativamente leves pueden producir dolor intenso, una forma de hiperalgesia.

DOLOR REFERIDO

La irritación de un órgano visceral a menudo produce dolor que se percibe no en la zona sino en una estructura somática que puede estar a cierta distancia. Se dice que este tipo de dolor es referido a la estructura somática (**dolor referido**). El conocimiento de las zonas comunes de dolor referido de cada uno de los órganos viscerales tiene importancia para un médico. Uno de los ejemplos mejores conocidos es la referencia del dolor cardiaco a la superficie interna del brazo izquierdo. Otros ejemplos son el dolor en el vértice del hombro causado por la irritación de la porción central del diafragma y el dolor testicular por distensión del uréter. Abundan casos adicionales en el ejercicio de la medicina, la cirugía y la odontología. Sin embargo, las zonas a las que se irradia el dolor no son estereotípicas y con notable frecuencia la irradiación ocurre a lugares poco comunes. El dolor cardiaco, por ejemplo, puede irradiarse al brazo derecho, abdomen o incluso a la espalda, cuello o mandíbula.

Cuando el dolor es referido, por lo general es a una estructura que se desarrolló a partir del mismo segmento embrionario o dermatoma que el de la estructura en la cual se origina el dolor. Por ejemplo, el corazón y el brazo tienen el mismo origen segmentario y el testículo emigró con su inervación desde el reborde urogenital primitivo a partir del cual también se desarrollaron el riñón y el uréter.

La base del dolor referido es la convergencia de las fibras de dolor somático y visceral que están en las mismas neuronas de segundo orden en el asta dorsal que se proyectan al tálamo y luego a la corteza somatosensitiva (figura 8-6). A esto se le llama la **teoría de la convergencia y la proyección**. Las neuronas somáticas y viscerales convergen en el asta dorsal ipsolateral. Las fibras nociceptivas somáticas normalmente no activan a las neuronas de segundo orden, pero cuando el estímulo visceral es prolongado, ocurre la facilitación de las terminaciones de fibras somáticas. Luego estimulan a las neuronas de segundo orden y en tal caso el cerebro no puede determinar si el estímulo se deriva de las vísceras o de la zona a la que se irradió el dolor.

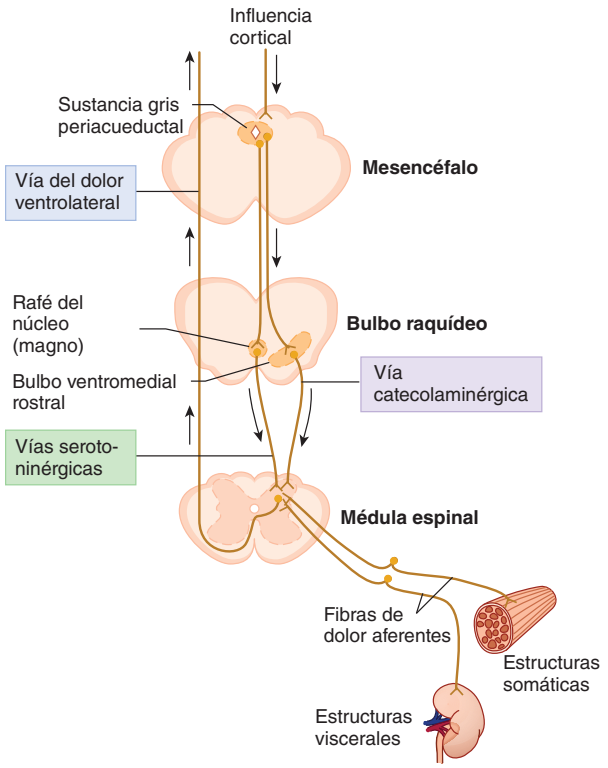


FIGURA 8-6 Ilustración esquemática de la teoría de la convergencia y la proyección sobre el dolor referido y las vías descendentes que intervienen en el control del dolor. La base del dolor referido puede ser la convergencia de las fibras de dolor somático y visceral en las mismas neuronas de segundo orden presentes en el asta dorsal de la médula espinal que se proyectan hacia las regiones cerebrales superiores. La sustancia gris periacueductal es una parte de una vía descendente que consta de neuronas serotoninérgicas en el núcleo rafé magno y las neuronas catecolaminérgicas en el bulbo ventromedial rostral para modular la transmisión del dolor mediante la inhibición de la transmisión aferente primaria en el asta dorsal.

VÍAS SOMATOSENSITIVAS

La sensación desencadenada por impulsos generados en un receptor sensitivo depende en parte de la porción específica del cerebro que finalmente activan. Las vías ascendentes desde los receptores sensitivos hasta la corteza son diferentes para las diversas infecciones. A continuación se presenta una comparación de la vía sensitiva ascendente que media el tacto, el sentido de la vibración y la propiocepción (**vía del lemnisco interno del cordón dorsal**) y la que media el dolor y la temperatura (**vía espinotalámica ventrolateral**).

VÍA DEL CORDÓN DORSAL

En la figura 8-7 se muestran las principales vías a la corteza cerebral para el tacto, el sentido de la vibración y la propiocepción. Las fibras que median estas sensaciones ascienden por el mismo lado en los cordones dorsales de la médula espinal hasta el bulbo raquídeo, donde experimentan sinapsis en los **núcleos gracilis** y **cuneiforme**. Las neuronas de segundo orden que salen de estos núcleos cruzan la línea media y ascienden en el **lemnisco interno** para terminar en el núcleo ventral posterolateral (**VPL**, ***ventral posterior lateral***) y núcleos de relevo sensitivos específicos relacionados que están en el tálamo. A este sistema ascendente se le denomina el cordón dorsal o sistema de lemnisco interno. A las fibras presentes en la vía del cordón dorsal se les unen en el tallo encefálico las fibras que median la sensación de la cabeza. El tacto y la propiocepción de la cabeza se transmiten en su mayor parte a través de los núcleos sensitivos y mesencefálicos principales del nervio trigémino.

Organización somatotópica

Dentro de los cordones dorsales, las fibras que se originan en diferentes niveles de la médula tienen una organización somatotópica (fig. 8-7). En forma específica, las fibras de la médula sacra tienen una posición más interna y las de la médula cervical tienen una posición más externa. Esta disposición continúa en el bulbo raquídeo de manera que la porción inferior del cuerpo (p. ej., el pie) tiene una

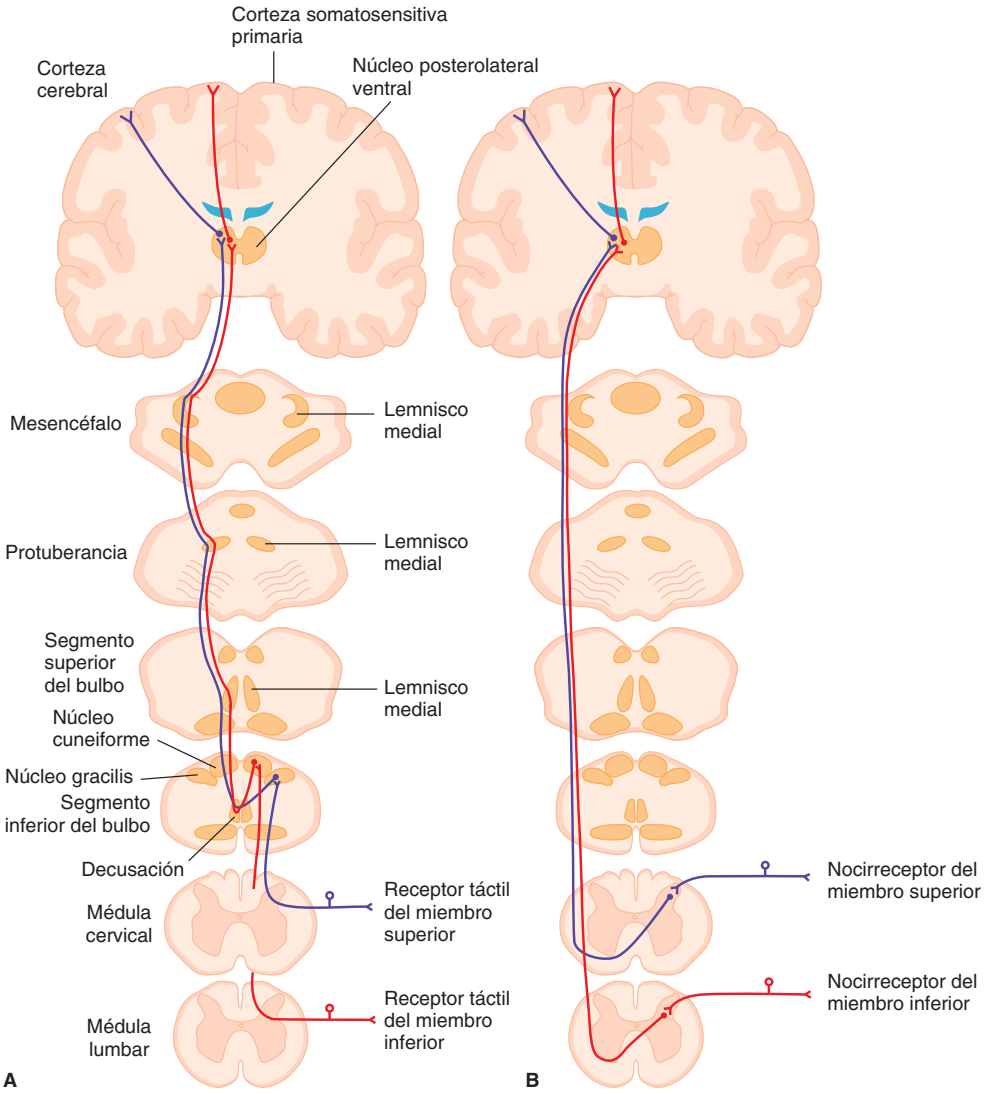


FIGURA 8-7 Haces ascendentes que transmiten información sensitiva desde los receptores periféricos hasta la corteza cerebral. A) La vía del cordón dorsal transmite los impulsos provenientes del tacto, el sentido vibratorio y la propiocepción. Las fibras sensitivas ascienden por el mismo lado en los cordones dorsales de la médula hacia los núcleos gracilis y cuneiforme bulbares; desde aquí las fibras cruzan la línea media y ascienden en el lemnisco interno hacia la corteza posterolateral ventral (VPL) del tálamo contralateral y luego hacia la corteza somatosensitiva primaria. **B)** El haz espinotalámico ventrolateral transmite los impulsos del dolor y la temperatura. Estas fibras sensitivas terminan en el asta dorsal y las proyecciones desde aquí cruzan la línea media y ascienden en el cuadrante ventrolateral de la médula espinal hacia la corteza VPL y luego a la corteza somatosensitiva primaria.

representación en el núcleo gracilis y la porción superior del cuerpo (p. ej., el dedo) tiene una representación en el núcleo cuneiforme. El lemnisco interno tiene una organización dorsal a ventral representando del cuello al pie.

La organización somatotópica continúa a través del tálamo y la corteza. Las neuronas talámicas VPL que transmiten información sensitiva se proyectan de una manera muy específica a la **corteza somatosensitiva primaria** en la **circunvolución poscentral** del **lóbulo parietal** (fig. 8-8). La disposición de las proyecciones a esta región es tal que las porciones del cuerpo se representan en orden a lo largo de la circunvolución poscentral, de tal forma que las piernas están en la parte superior y la cabeza en el pie de la circunvolución. No solo hay una localización detallada de las fibras de las diversas porciones del cuerpo en la circunvolución poscentral, sino también el tamaño de la zona cortical receptora de impulsos de una porción específica del cuerpo es proporcional al uso de la parte. Los tamaños relativos de las zonas corticales receptoras se muestran de manera espectacular en la figura 8-9, en la cual las proporciones del **homúnculo** se han distorsionado para que se correspondan con el tamaño de las zonas corticales receptoras de cada uno. Obsérvese que las zonas corticales para la sensación del tronco y la espalda son pequeñas, en tanto que zonas muy extensas se ocupan de los impulsos de la mano y de las porciones de la boca que intervienen en el habla.

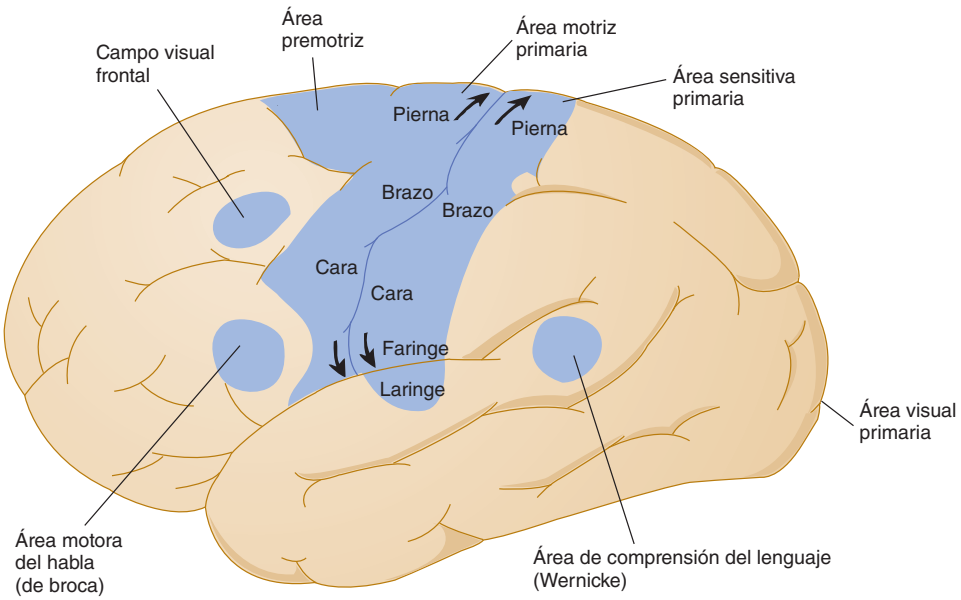


FIGURA 8-8 Una vista lateral del hemisferio izquierdo muestra algunas regiones corticales principales y sus correlaciones funcionales en el cerebro humano. La región somatosensitiva primaria está ubicada en la circunvolución poscentral del lóbulo posterior y la corteza motora primaria se halla en la circunvolución precentral. (Reproducido con autorización de Waxman SG: *Clinical Neuroanatomy*, 26 ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2010.)

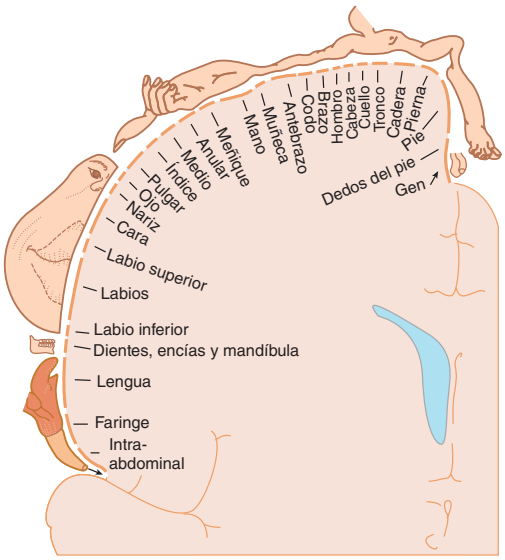


FIGURA 8-9 Homúnculo sensitivo, dibujado superpuesto a un corte coronal a través de la circunvolución poscentral. Las porciones del cuerpo están representadas en orden a lo largo de la circunvolución poscentral, con las piernas en la parte superior y la cabeza en la parte inferior de la circunvolución. El tamaño de la zona receptora cortical para los impulsos provenientes de una porción específica del cuerpo es proporcional al empleo de esa porción. Gen, genitales.

Estudios de la zona sensitiva receptora resaltan la naturaleza tan definida de la localización punto por punto de las zonas periféricas en la corteza y proporcionan más pruebas de la validez general de la ley de energías específicas de nervio. La estimulación de las diversas porciones de la circunvolución poscentral da origen a sensaciones proyectadas a porciones apropiadas del cuerpo. Las sensaciones producidas suelen ser entumecimiento, hormigueo o una sensación de movimiento, pero con electrodos muy finos ha sido posible producir sensaciones relativamente puras de tacto, calor y frío. Las células de la circunvolución poscentral están organizadas en los cordones verticales. Las células en un determinado cordón son todas activadas por fibras aferentes de una determinada porción del cuerpo y todas responden a la misma modalidad sensitiva.

Además de la corteza somatosensitiva primaria, hay otras dos regiones corticales que contribuyen a la integración y a la información sensitiva. El **área de asociación sensitiva** está situada en la corteza parietal y la **corteza somatosensitiva secundaria** está situada en la pared del **surco lateral** (también conocido como **cisura de Silvio**) que separa los lóbulos temporales del frontal y de los parietales. Estas regiones reciben impulsos aferentes de la corteza somatosensitiva primaria.

La percepción consciente de las posiciones de las diversas partes del cuerpo en el espacio depende en parte de impulsos provenientes de los receptores sensitivos que están ubicados en las articulaciones y alrededor de ellas. Los impulsos de estos receptores, de los receptores al tacto en la piel y otros tejidos y de los husos musculares, son sintetizados en la corteza en una imagen consciente de la posición del cuerpo en el espacio.

HAZ ESPINOTALÁMICO VENTROLATERAL

Las fibras de nocirreceptores y termorreceptores experimentan sinapsis en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Los axones de las neuronas del asta dorsal cruzan la línea media y ascienden en el cuadrante ventrolateral de la médula espinal, donde forman la vía espinotalámica ventrolateral (fig. 8-7). Las fibras de esta vía

forman sinapsis en el núcleo VPL. Algunas neuronas del asta dorsal que reciben impulsos nociceptivos experimentan sinapsis en la formación reticular del tronco del encéfalo (**vía espinorreticular**) y luego se proyectan al núcleo centrolateral del tálamo.

Los estudios mediante tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y resonancia magnética funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) en personas normales indican que el dolor activa a la corteza somatosensitiva primaria y secundaria y la circunvolución del cíngulo en el lado opuesto al estímulo. Además, la amígdala, el lóbulo frontal y la corteza insular se activan. Estos recursos tecnológicos fueron importantes para distinguir dos componentes de las vías del dolor. Los investigadores descubrieron que los estímulos nocivos que no provocaban un cambio en el afecto causaban un incremento del metabolismo en la corteza somatosensitiva primaria, en tanto que los estímulos que desencadenaban respuestas motivacionales y afectivas activaban una mayor porción de la corteza. Esto demostró que la vía a la corteza somatosensitiva primaria es la que interviene en el aspecto discriminativo del dolor. En cambio, la vía que comprende sinapsis en la formación reticular del tronco del encéfalo y el núcleo talámico centrolateral se proyecta hacia el lóbulo frontal, el sistema límbico y la corteza insular. Esta vía media el componente motivacional-afectivo del dolor.

La sensación visceral viaja a lo largo de las mismas vías centrales que la sensación somática en los haces espinotalámicos y las irradiaciones talámicas y las zonas corticales receptoras para la sensación visceral se entremezclan con las zonas somáticas receptoras.

PLASTICIDAD CORTICAL

Ahora resulta claro que las conexiones neuronales considerables antes señaladas no son innatas e inestables sino que se pueden modificar con relativa rapidez por la experiencia para reflejar el empleo de la zona representada. En el **recuadro clínico 8-4** se describen los cambios notables de la organización cortical y talámica que ocurren en respuesta a la amputación de una extremidad y que dan por resultado el fenómeno de **dolor de la extremidad fantasma**.

Múltiples estudios realizados en animales apuntan a la reorganización espectacular de las estructuras corticales. Si se amputa un dedo en un mono, la representación cortical de los dedos circunvecinos se difunde hacia la zona cortical que anteriormente era ocupada por la representación del dedo amputado. A la inversa, si se elimina la zona cortical que representa un dedo, el mapa somatosensitivo del dedo se mueve a la corteza circundante. La desaferenciación considerable y prolongada de las extremidades conduce a cambios aún más drásticos en la representación somatosensitiva en la corteza, de manera que, por ejemplo, la zona cortical para la mano responde cuando se toca la cara. La explicación de estas modificaciones al parecer es que las conexiones corticales de unidades sensitivas a la corteza tienen convergencia y divergencia considerables y conexiones que pueden debilitarse con el desuso y fortalecerse con el uso.

La **plasticidad** de este tipo ocurre no solo con los impulsos provenientes de receptores cutáneos sino también con los impulsos que se producen en otros sistemas sensitivos. Por ejemplo, en gatos con lesiones pequeñas de la retina, la zona cortical para el punto ciego comienza a responder a la luz que incide sobre otras zonas de la retina. El desarrollo del patrón adulto de proyecciones retinianas a la corteza visual es otro ejemplo de esta plasticidad. A un nivel más extremo, el direccionamiento experimental de los impulsos visuales a la corteza auditiva durante el desarrollo crea campos receptivos visuales en el sistema auditivo.

RECUADRO CLÍNICO 8-4

Dolor de la extremidad fantasma

En 1551, un cirujano militar, Ambrosio Paré, escribió "los pacientes, mucho después que se les realiza la amputación, dicen que todavía sienten dolor en la parte amputada. Se quejan de esto con vehemencia, algo que es digno de maravillarse y casi increíble para las personas que no han experimentado esto". Tal vez esta sea la descripción más temprana del **dolor de miembro fantasma**. Entre 50 y 80% de las personas a las que se les efectúa amputación presenta sensaciones fantasmas, por lo general dolor, en la región de su extremidad amputada. Las sensaciones fantasmas también se presentan después de la extirpación de otras partes del cuerpo además de las extremidades, por ejemplo, tras la amputación de la mama, la extracción de un diente (**dolor dental fantasma**) o la extirpación de un ojo (**síndrome de ojo fantasma**). Se han propuesto múltiples teorías para explicar este fenómeno. La teoría actual está basada en datos indicativos de que el cerebro puede reorganizarse si se interrumpen los impulsos nerviosos somatosensitivos. El **núcleo talámico ventral posterior** es un ejemplo donde puede ocurrir este cambio. Los registros de neuronas individuales de pacientes a quienes se les ha amputado su pierna muestran que la región talámica que una vez recibió los impulsos nerviosos desde la pierna y el pie responde ahora a la estimulación del muñón (muslo). Otros han demostrado el reordenamiento cartográfico de la corteza somatosensitiva. Por ejemplo, en algunos individuos a los que se les ha amputado un brazo, el dar golpecitos en diferentes partes de la cara puede desencadenar la sensación de tacto en la zona de la extremidad faltante.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Hay algunos datos que indican que el empleo de **anestesia epidural** durante las operaciones de amputación puede evitar el dolor relacionado con la intervención quirúrgica, disminuyendo así la necesidad de tratamiento con opiáceos en el periodo posoperatorio inmediato. También comunicaron una frecuencia reducida de dolor fantasma después de este procedimiento anestésico. Se ha demostrado que la **estimulación de la médula espinal** constituye un tratamiento eficaz del dolor fantasma. La corriente eléctrica se pasa a través de un electrodo que se coloca cerca de la médula espinal para estimular las vías espinales. Esto interfiere en los impulsos que ascienden al cerebro y disminuye el dolor que se percibe en la extremidad fantasma. En cambio, las personas sometidas a amputación tienen una sensación de hormigueo en la extremidad fantasma.

La tomografía por emisión de positrones en los seres humanos también documenta cambios plásticos, a veces de una modalidad sensitiva a otra. Así, por ejemplo, estímulos táctiles y auditivos aumentan la actividad metabólica en la corteza visual de individuos ciegos. En cambio, los individuos sordos responden con más rapidez y más exactitud que los individuos normales a estímulos que se mueven en la periferia visual. La plasticidad también ocurre en la corteza motora. Estos hallazgos ilustran la maleabilidad del cerebro y su capacidad para adaptarse.

EFECTOS DE LESIONES DEL SNC

El recuadro clínico 8-2 describe algunos déficits que se observan tras la lesión en las vías somatosensitivas. En el **recuadro clínico 8-5** se describen los cambios característicos de las funciones sensitivas y motrices que ocurren en respuesta a la hemisección de la médula.

El daño a los cordones dorsales conduce a pérdida ipsolateral de la capacidad para detectar el tacto leve, la vibración y la propiocepción de estructuras corporales representadas caudales al nivel de la lesión. El daño a la vía espinotalámica ventrolateral conduce a la pérdida contralateral de la sensación de dolor y temperatura por debajo del nivel de la lesión. Tal lesión medular podría ocurrir por una herida penetrante o por un tumor.

RECUADRO CLÍNICO 8-5

Síndrome de Brown-Séquard

Una hemisección funcional de la médula espinal produce un cuadro clínico característico y fácilmente reconocido que refleja el daño a las vías somatosensitiva ascendente (vía del cordón dorsal, haz espinotalámico ventrolateral) y motora descendente (haz corticoespinal), a lo cual se denomina el síndrome de **Brown-Séquard**. La lesión en el fascículo gracilis o fascículo cuneiforme da por resultado la pérdida ipsolateral del tacto discriminativo, la vibración y la propiocepción por debajo del nivel de la lesión. La abolición del haz espinotalámico desencadena la pérdida contralateral de la sensación al dolor y la temperatura comenzando uno o dos segmentos por debajo de la lesión. El daño al haz corticoespinal produce debilidad y espasticidad en determinados grupos musculares del mismo lado del cuerpo. Aunque es infrecuente una hemisección medular precisa, el síndrome es muy frecuente porque puede deberse a un tumor de la médula espinal, traumatismo de la médula espinal, discopatía degenerativa e isquemia.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento farmacológico del síndrome de Brown-Séquard se basa en la etiología y el tiempo transcurrido desde su inicio. Se ha demostrado que las dosis altas de **corticosteroides** son útiles, sobre todo si se administran poco después del inicio de tal lesión de la médula espinal. Los corticosteroides disminuyen la inflamación al suprimir los leucocitos polimorfonucleares y neutralizar el incremento de la permeabilidad capilar.

Las lesiones de la corteza somatosensitiva primaria no suprimen la sensación somática. La irritación de esta región produce **parestesia** o una sensación anormal de entumecimiento y hormigueo en el lado contralateral del cuerpo. Las lesiones destructivas alteran la capacidad de localizar los estímulos nocivos en tiempo, espacio e intensidad. El daño a la corteza del cíngulo altera el reconocimiento del carácter aversivo de un estímulo nocivo.

Un infarto en el tálamo puede dar lugar a una pérdida de la sensación. El **síndrome de dolor talámico** a veces se observa durante el restablecimiento tras un infarto talámico y se caracteriza por dolor crónico en el lado del cuerpo contralateral a la apoplejía.

MODULACIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL DOLOR

PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN EN EL ASTA DORSAL

La transmisión en las vías nociceptivas puede interrumpirse por acciones dentro del asta dorsal de la médula espinal en el lugar de terminación de las aferentes sensitivas. Muchas personas han aprendido por experiencia práctica que el frotar o agitar una zona lesionada disminuye el dolor durante la lesión. El alivio puede deberse a la activación simultánea de mecanorreceptores cutáneos inocuos cuyas aferentes emiten colaterales que terminan en el asta dorsal. La actividad de estos nervios cutáneos aferentes mecanosensibles puede reducir la reactividad de las neuronas del asta dorsal a sus impulsos desde las terminales aferentes nociceptivas. A esto se le denomina el **mecanismo de control en compuerta** de la modulación del dolor y constituye el fundamento en que se basa el empleo de la **estimulación eléctrica transcutánea del nervio** (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*) para el alivio del dolor. En este método se utilizan electrodos para activar las fibras Aα y Aβ en las cercanías de la lesión.

Los **opiáceos** son analgésicos de uso frecuente que ejercen sus efectos en diversos lugares del sistema nervioso central, como la médula espinal y los ganglios de la raíz dorsal. La **figura 8-10** muestra algunos de los diversos mecanismos de acción de los opiáceos para disminuir la transmisión nociceptiva. Existen interneuronas en las regiones superficiales del asta dorsal que contienen péptidos opioides endógenos (**encefalina** y **dinorfina**). Estas interneuronas terminan en la región del asta dorsal donde terminan las aferentes nociceptivas. Los receptores de opioides (OR, *opioid receptors*) están situados en las terminales de las fibras nociceptivas y en las dendritas de las neuronas del asta dorsal y representan lugares de acción presinápticos y postsinápticos de los opiáceos. La activación de los OR postsinápticos hiperpolariza la interneurona del asta dorsal al producir un incremento de la conductancia del K^+. La activación del OR presináptico resulta en disminución de la afluencia de Ca^{2+}, lo que origina una menor liberación de glutamato y sustancia P. En conjunto, estas acciones disminuyen la duración del EPSP en la neurona del asta dorsal. La activación de los OR en los cuerpos celulares de los ganglios de la raíz dorsal también contribuye a reducir la transmisión desde las fibras aferentes nociceptivas.

Los pacientes que reciben morfina como analgésico por largo tiempo, se pueden tornar resistentes a su acción y necesitar dosis progresivamente mayores para aliviar el dolor. Esta **tolerancia adquirida**

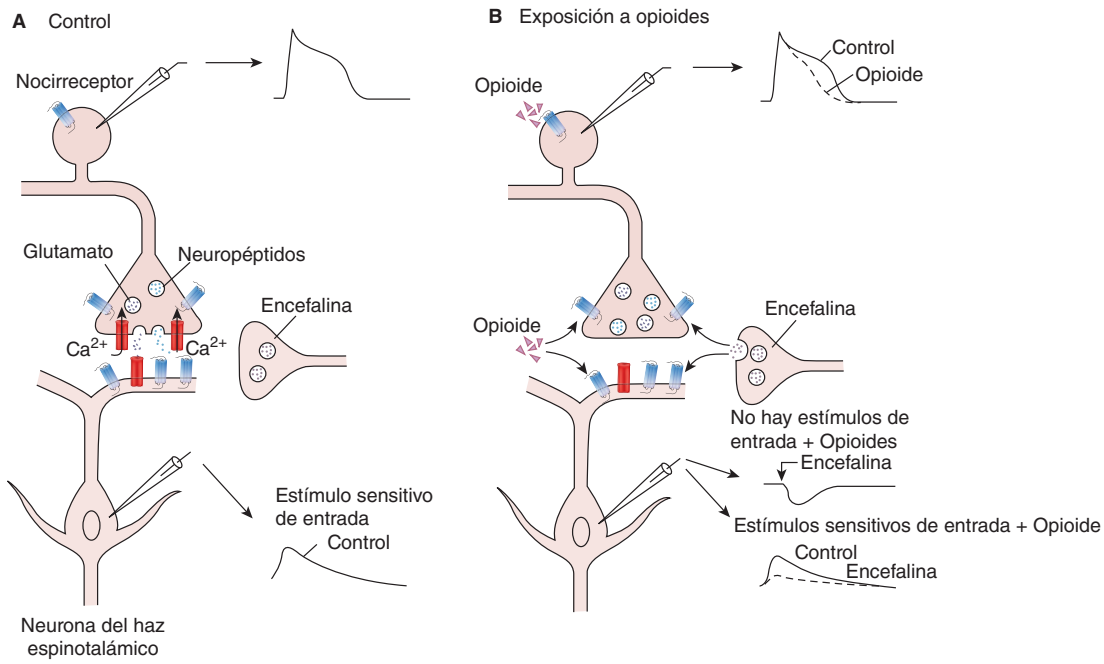


FIGURA 8-10 Acciones de los opioides para disminuir la transmisión sensitiva en las vías del dolor a nivel de la región de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) y del asta dorsal de la médula. A) La aparición del nocirreceptor hace que se liberen glutamato y neuropéptidos de las terminaciones nerviosas, que establecen sinapsis con las neuronas de proyección del haz espinotalámico, situación que origina la despolarización (activación) de las neuronas de proyección de dicho haz. Las neuronas que contienen encefalina (ENK) median sus efectos a través de los receptores de opioides en las terminaciones de las fibras aferentes nociceptivas y en las dendritas de neuronas del asta dorsales que ejercen inhibición presináptica y postsináptica. **B)** Un opioide (p. ej., la morfina) en el interior de DRG tiene como acción disminuir la penetración de Ca^{2+}, lo cual hace que disminuya la duración del potencial de acción provocado en una neurona nociceptora y aminore la liberación de transmisor en dicha neurona, a otra en el asta dorsal. Los opioides también hiperpolarizan la membrana de la neurona del asta dorsal por activación de su conductancia de K^+; ellos disminuyen también la amplitud del potencial postsináptico excitador (EPSP) producida por estimulación de los nocirreceptores.

es diferente de la **adicción**, la cual designa una avidez psicológica. La adicción psicológica raras veces ocurre cuando se utiliza morfina para tratar el dolor crónico, siempre y cuando el paciente no tenga un antecedente de abuso de drogas. En el **recuadro clínico 8-6** se describen los mecanismos que intervienen en la motivación y la adicción.

FUNCIONES DE LA SUSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL Y DEL TRONCO DEL ENCÉFALO

Otro lugar de acción de la morfina y de los péptidos opioides endógenos es la **sustancia gris periacueductal** (**PAG, *periaqueductal gray***) del mesencéfalo. Una inyección de opiáceos en la PAG desencadena analgesia. La PAG es una parte de una vía descendente que modula la transmisión del dolor mediante la inhibición de la transmisión de fibras aferentes primarias en el asta dorsal (fig. 8-6). Estas neuronas de la PAG se proyectan directamente a dos grupos de neuronas en el tronco del encéfalo y las activan: las neuronas serotoninérgicas presentes en el **núcleo del rafé magno** y las neuronas catecolaminérgicas en el **bulbo ventromedial rostral**. Las neuronas presentes en estas dos regiones se proyectan al asta dorsal de la médula espinal donde la serotonina y la noradrenalina liberadas inhiben la actividad de las neuronas del asta dorsal que reciben impulsos de fibras aferentes nociceptivas (fig. 8-6). Esta inhibición ocurre, al menos en parte, por la activación de las interneuronas que contienen encefalina y que están presentes en el asta dorsal. Además, hay un grupo de neuronas catecolaminérgicas en el tronco del encéfalo ubicadas en el **locus ceruleus** que son elementos de esta vía moduladora del dolor descendente. Estas neuronas de la protuberancia anular también ejercen su efecto anestésico mediante la liberación de noradrenalina en el asta dorsal.

El efecto analgésico de la **electroacupuntura** puede conllevar la liberación de sustancias opioides endógenas y la activación de la vía moduladora del dolor descendente. La electroacupuntura activa las vías sensitivas ascendentes que emiten colaterales en la PAG y en las regiones serotoninérgicas y catecolaminérgicas del tronco del encéfalo. El efecto analgésico de la electroacupuntura se evita mediante la administración de naloxona, un antagonista de los OR.

ANALGESIA PROVOCADA POR ESTRÉS

Es bien sabido que los soldados heridos en el calor de la batalla a menudo no sienten dolor hasta que termina la misma. Este es un ejemplo de la **analgesia provocada por el estrés** que también puede ejemplificarse por la reducción de la sensibilidad al dolor cuando se es atacado por un depredador o durante otros sucesos estresantes. La liberación de noradrenalina, tal vez por las neuronas catecolaminérgicas del tronco del encéfalo, en la amígdala puede contribuir a este fenómeno. Como se describió con anterioridad, la amígdala es

RECUADRO CLÍNICO 8-6

Motivación y adicción

Las neuronas en la **región tegmentaria ventral** del proencéfalo y en el núcleo acumbens intervienen en las conductas motivadas como recompensa, risa, placer, adicción y temor. A estas zonas se les ha designado como el **centro de recompensa** o **centro de placer** del cerebro. También intervienen las **neuronas dopaminérgicas mesocorticales** que se proyectan desde el mesencéfalo hasta el **núcleo acumbens** y la corteza frontal. Se define la **adicción** como el uso compulsivo o repetido de una sustancia pese a sus consecuencias negativas en la salud y puede ser producida por diversas drogas diferentes. Según la Organización Mundial de la Salud, más de 76 millones de personas en todo el mundo padecen de abuso de alcohol y más de 15 millones padecen de abuso de drogas. No es de sorprender que la adicción al alcohol y a las drogas esté relacionada con el sistema de recompensa. Las drogas adictivas que mejor se han estudiado son los opiáceos (p. ej., morfina y heroína); otras son cocaína, anfetamina, alcohol, cannabinoides y nicotina. Estas drogas afectan al cerebro de diferentes maneras, pero todas tienen en común el hecho de que aumentan la cantidad de dopamina disponible para actuar sobre los **receptores D_3** en el núcleo acumbens. Por consiguiente, en las etapas agudas estimulan el sistema de recompensa del cerebro. La adicción a largo plazo conlleva la aparición de **tolerancia**, que es la necesidad de incrementar el consumo de una droga para producir euforia. Asimismo, la **privación** causa síntomas psicológicos y físicos. Una de las características de la adicción es la tendencia de los adictos a la recidiva después del tratamiento. Para los adictos a los opiáceos, la frecuencia de recidiva en el primer año es de casi 80%. Las recaídas suelen presentarse tras la exposición a la vista, los sonidos y las situaciones que previamente se asociaron al uso de drogas. Incluso una sola dosis de una droga adictiva facilita la liberación de neurotransmisores excitadores en zonas del cerebro que intervienen en la memoria. La corteza frontal interna, el hipocampo y la amígdala intervienen en la memoria y todas se proyectan a través de las vías glutamatérgicas excitadoras al núcleo acumbens. Pese a intensos estudios, es relativamente poco lo que se sabe sobre los mecanismos del cerebro que producen tolerancia y dependencia. Sin embargo, los dos pueden distinguirse. La ausencia de **β-arrestina-2** bloquea la tolerancia pero no tiene ningún efecto sobre la dependencia. La β-arrestina-2 es un miembro de una familia de proteínas que inhibe a las proteínas G heterotriméricas al fosforilarlas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los síntomas de privación y el deseo intenso que acompaña a la adicción a los opiáceos pueden neutralizarse mediante el tratamiento con diversos fármacos que actúan sobre los mismos receptores del SNC que la morfina y la heroína. Estos son la **metadona** y la **buprenorfina**. La US Food and Drug Administration ha aprobado el empleo de tres fármacos para el tratamiento del abuso de alcohol: **naltrexona**, **acamprosato** y **disulfiram**. La naltrexona es un antagonista de los receptores de opiáceos que bloquea el sistema de recompensa y el deseo vehemente de consumo de alcohol. El acamprosato puede reducir los efectos de la privación que acompañan al abuso de alcohol. El disulfiram produce una acumulación de acetaldehído al evitar la degradación completa de alcohol. Esto da por resultado una reacción desagradable a la ingestión de alcohol (p. ej., bochornos, náuseas y palpitaciones). El **topiramato** es un antagonista de los conductos de Na^+ que está mostrando perspectivas favorables en estudios clínicos sobre la adicción al alcohol. Es el mismo fármaco que ha resultado eficaz para el tratamiento de la migraña.

una parte del sistema límbico que interviene mediando las respuestas motivacionales-afectivas al dolor.

La liberación de **cannabinoides** endógenos, como el 2-araquidonoilglicerol (2AG), y anandamida también contribuyen a la analgesia desencadenada por el estrés. Estas sustancias químicas ejercen su acción en por lo menos dos tipos de receptores acoplados a la proteína G (CB_1 y CB_2). Los receptores CB_1 están situados en muchas regiones del cerebro y la activación de estos receptores contribuye a las acciones eufóricas de los cannabinoides. Los receptores CB_2 se expresan en microglia activada por diversos trastornos patológicos que se acompañan de dolor neuropático crónico (recuadro clínico 8-3). La unión de un agonista a los receptores CB_2 presentes en la microglia reduce la respuesta inflamatoria y tiene un efecto analgésico. Se están realizando investigaciones para producir agonistas selectivos de los receptores CB_2 que se utilicen para el tratamiento del dolor neuropático.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El tacto y la presión son percibidos por cuatro tipos de mecanorreceptores que están inervados por fibras sensitivas aferentes Aα y Aβ de conducción rápida. Son corpúsculos de Meissner, que se adaptan con rapidez (responden a cambios de la textura y las vibraciones lentas), las células de Merkel que se adaptan con lentitud (responden a la presión sostenida y el tacto), los corpúsculos de Ruffini que se adaptan con lentitud (responden a la presión sostenida) y los corpúsculos de Pacini que se adaptan con rapidez (responden a la presión profunda y a las vibraciones rápidas).
- Los nocirreceptores y los termorreceptores son terminaciones nerviosas libres en fibras C no mielinizadas o fibras Aδ ligeramente mielinizadas presentes en los tejidos cutáneos con pelo y lampiños así como en los tejidos profundos. Estas terminaciones nerviosas tienen diversos tipos de receptores que son activados por sustancias químicas nocivas (p. ej., TRPV1, ASIC), estímulos mecánicos (p. ej., P2X, P2Y, TRPA1) y térmicos (p. ej., TRPCV1). Además, los mediadores químicos (p. ej., bradicinina, prostaglandina, serotonina e histamina) que se liberan en respuesta a la lesión de los tejidos activan directamente o sensibilizan a los nocirreceptores.
- El potencial generador o receptor es el potencial despolarizante no propagado que se registra en un órgano sensitivo después que

se aplica un estímulo adecuado. A medida que se incrementa el estímulo, también aumenta la magnitud del potencial del receptor. Cuando llega a un umbral crítico, se genera un potencial de acción en el nervio sensitivo.

- El convertir un estímulo de receptor en una sensación reconocible se denomina codificación sensitiva. Todos los sistemas sensitivos codifican cuatro atributos elementales de un estímulo: modalidad, ubicación, intensidad y duración.
- El dolor es una experiencia sensitiva y emocional desagradable que se asocia con daño real o potencial de los tejidos o que se describe en términos de tal daño, en tanto que la nocicepción es la actividad inconsciente desencadenada por el estímulo dañino que se aplica a los receptores sensitivos. El primer dolor es mediado por las fibras Aδ y produce una sensación aguda y circunscrita. El segundo dolor es mediado por las fibras C y produce una sensación sorda, intensa, difusa y desagradable. El dolor agudo tiene inicio súbito, cede durante el proceso de cicatrización y hace las veces de un mecanismo protector importante. El dolor crónico es persistente y es causado por daño nervioso; a menudo se asocia a hiperalgesia (una respuesta excesiva a un estímulo nocivo) y alodinia (una sensación de dolor en respuesta a un estímulo inocuo). El dolor crónico suele ser resistente al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y opiáceos.
- El dolor visceral se caracteriza por no estar bien circunscrito, ser desagradable y acompañarse de náuseas y síntomas autonómicos. A menudo irradia (o es referido) a otras estructuras somáticas tal vez debido a la convergencia de fibras aferentes nociceptivas somáticas y viscerales de las mismas neuronas del segundo orden en el asta dorsal de la médula que se proyectan al tálamo y luego a la corteza somatosensitiva primaria.
- El tacto discriminador, la propiocepción y las sensaciones vibratorias son transmitidas a través del cordón dorsal (el lemnisco interno) al núcleo VPL en el tálamo y luego a la corteza somatosensitiva primaria. Las sensaciones de dolor y temperatura son mediadas a través del haz espinotalámico ventrolateral, que se proyecta al núcleo VPL y luego a la corteza. El aspecto discriminativo del dolor se debe a la activación de la corteza somatosensitiva primaria; el componente motivacional-afectivo del dolor se deriva de la activación del lóbulo frontal, el sistema límbico y la corteza insular.
- La transmisión en las vías del dolor es modulada por opiáceos endógenos que tienen una acción en la PAG, tronco del encéfalo, médula espinal y ganglios de la raíz dorsal. Las vías moduladoras del dolor descendente comprenden neuronas en la PAG, el núcleo del rafé magno, bulbo ventromedial rostral y locus ceruleus.
- Los nuevos fármacos para tratar el dolor se enfocan en la transmisión sináptica en la nocicepción y la transmisión sensitiva periférica. Los parches o cremas transdérmicas que contienen capsaicina producen dolor al agotar el suministro de sustancia P en los nervios y actuar sobre los receptores TRPV1 presentes en la piel. La lidocaína y la mexiletina son útiles en algunos casos de dolor crónico y su acción consiste en bloquear Nav1.8, el cual se asocia singularmente con neuronas nociceptivas presentes en los ganglios de la raíz dorsal. La ziconotida, un antagonista de los conductos de Ca^{2+} de tipo N controlado por voltaje, se utiliza para la analgesia intratecal en pacientes con dolor crónico resistente a tratamiento. La gabapentina es un anticonvulsivo eficaz para tratar el dolor neuropático, con efectos antiinflamatorios al actuar sobre los conductos del Ca^{2+} controlados por voltaje. El topiramato, un antagonista de los conductos de Na^{+}, es otro anticonvulsivo que se puede utilizar para tratar migrañas. Los antagonistas de receptor NMDA se pueden administrar simultáneamente con un opiáceo para reducir la tolerancia a un opiáceo.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione cuál es la mejor respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Un hombre de 28 años de edad fue atendido por un neurólogo porque había presentado episodios prolongados de sensación de hormigueo y entumecimiento en su brazo derecho. Se llevó a cabo una exploración neurológica para valorar su sistema nervioso sensitivo. ¿Cuál de los siguientes receptores concuerda correctamente con el tipo de estímulo al cual tiene más posibilidades de responder?
   A. Corpúsculo de Pacini y movimiento
   B. Corpúsculo de Meissner y presión profunda
   C. Células de Merkel y calor
   D. Corpúsculos de Ruffini y presión sostenida
   E. Huso muscular y tensión.
2. Los nocirreceptores:
   A. son activados por presión intensa, frío intenso, calor intenso y sustancias químicas
   B. no están presentes en los órganos viscerales
   C. son estructuras especializadas situadas en la piel y las articulaciones
   D. son inervados por fibras aferentes del grupo II
   E. intervienen en el dolor agudo pero no en el crónico.
3. Un potencial generador:
   A. siempre conduce a un potencial de acción
   B. aumenta de amplitud a medida que se aplica un estímulo más intenso
   C. es un fenómeno de todo o nada
   D. no se modifica cuando un determinado estímulo se aplica repetidamente en el curso del tiempo
   E. todo lo anterior.
4. Los sistemas sensitivos codifican los siguientes atributos de un estímulo:
   A. Modalidad, ubicación, intensidad y duración
   B. Umbral, campo receptivo, adaptación y discriminación
   C. Tacto, gusto, audición y olfato
   D. Umbral, lateralidad, sensación y duración
   E. Sensibilización, discriminación, energía y proyección.
5. ¿Cuáles de los siguientes se corresponden entre sí?
   A. Dolor neuropático y reflejo de retirada
   B. Primer dolor y sensación sorda, intensa, difusa y desagradable
   C. Dolor fisiológico y alodinia
   D. Segundo dolor y fibras C
   E. Dolor nociceptivo y daño nervioso.
6. Una mujer de 32 años de edad presentó dolor cólico intenso de inicio brusco en la región abdominal. También presentó náuseas. El dolor visceral:
   A. muestra una adaptación relativamente rápida
   B. es mediado por fibras B presentes en las raíces dorsales de los nervios medulares
   C. no está bien circunscrito
   D. se parece al "dolor rápido" producido por la estimulación nociva de la piel
   E. produce relajación de músculos estriados cercanos.

7. Al llevar a cabo una cordotomía ventrolateral para aliviar el dolor en la pierna derecha, es eficaz porque interrumpe:
   A. el cordón dorsal izquierdo
   B. el haz espinotalámico ventrolateral izquierdo
   C. el haz espinotalámico ventrolateral derecho
   D. la vía del lemnisco interno derecho
   E. una proyección directa a la corteza somatosensitiva primaria.
8. ¿Cuál de las siguientes regiones del SNC no concuerda correctamente con un neurotransmisor o una sustancia química que interviene en la modulación del dolor?
   A. Sustancia gris periacueductal y morfina
   B. Núcleo del rafé magno y noradrenalina
   C. Asta dorsal de la médula y encefalina
   D. Ganglio de la raíz dorsal y opiáceos
   E. Asta dorsal de la médula y serotonina.
9. Una mujer de 47 años de edad presentó cefalea migrañosa que no se alivia con sus analgésicos actuales. Su médico le recetó uno de los analgésicos más nuevos que ejercen sus efectos al actuar sobre la transmisión sináptica en la nocicepción y la transducción sensitiva periférica. ¿Cuál de los siguientes fármacos concuerda correctamente con el tipo de receptor con el que actúa para ejercer sus efectos antinociceptivos?
   A. Topiramato y conducto del Na^+
   B. Ziconotida y receptores de NMDA
   C. Naloxona y receptores de opiáceos
   D. Lidocaína y conductos de TRPVI
   E. Gabapentina y Nav1.8.
10. Un hombre de 40 años de edad perdió la mano derecha en un accidente en una granja. Cuatro años más tarde, tiene episodios de dolor intenso en la mano faltante (dolor de miembro fantasma). Un estudio de PET detallado de su corteza cerebral podría mostrar:
    A. Expansión de la zona de la mano derecha en su corteza somatosensitiva primaria derecha
    B. Expansión de la zona de la mano derecha en su corteza somatosensitiva primaria izquierda
    C. Un punto metabólicamente inactivo donde normalmente estaría la zona de su mano en su corteza somatosensitiva primaria izquierda
    D. Proyección de fibras de regiones sensitivas circunvecinas hacia la región de la mano derecha de su corteza somatosensitiva primaria derecha
    E. Proyección de fibras de zonas sensitivas circunvecinas hacia la zona de la mano derecha de su corteza somatosensitiva primaria izquierda.
11. Una mujer de 50 años se sometió a una exploración neurológica que indica pérdida de la sensibilidad al dolor y la temperatura, el sentido de la vibración y la propiocepción en la pierna izquierda. Estos síntomas podrían explicarse por:
    A. Un tumor en la vía del lemnisco interno derecho en la médula espinal sacra
    B. Una neuropatía periférica
    C. Un tumor en la vía del lemnisco interno izquierdo en la médula espinal sacra
    D. Un tumor que afecta a la circunvolución paracentral posterior derecha
    E. Un tumor de gran tamaño en la médula espinal ventrolateral lumbar derecha.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Baron R, Maier C: Phantom limb pain: Are cutaneous nociceptors and spinothalamic neurons involved in the signaling and maintenance of spontaneous and touch-evoked pain? A case report. Pain 1995;60:223.

Bell J, Bolanowski S, Holmes MH: The structure and function of Pacinian corpuscles: A review. Prog Neurobiol 1994;42:79.

Blumenfeld H: *Neuroanatomy Through Clinical Cases*. Sinauer Associates, 2002.

Brownjohn PW, Ashton JC: Novel targets in pain research: The case for CB_2 receptors as a biorational pain target. Current Anesth Crit Care 2009;20:198.

Craig AD: How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 2002;3:655.

Fields RD: New culprits in chronic pain. Scientific American 2009;301:50.

Garry EM, Jones E, Fleetwood-Walker SM: Nociception in vertebrates: Key receptors participating in spinal mechanisms of chronic pain in animals. Brain Res Rev 2004;46:216.

Herman J: Phantom limb: From medical knowledge to folk wisdom and back. Ann Int Med 1998;128:76.

Hopkins K: Show me where it hurts: Tracing the pathways of pain. J NIH Res 1997;9:37.

Marchand F, Perretti M, McMahon SB: Role of the immune system in chronic pain. Nat Rev Neurosci 2005;6:521.

Mendell JR, Sahenk Z: Painful sensory neuropathy. N Engl J Med 2003;348:1243.

Mountcastle VB: *Perceptual Neuroscience*. Harvard University Press, 1999.

Willis WD: The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. Brain Res Rev 2007;55:297.

Wu MC, David SV, Gallant JL: Complete functional characterization of sensory neurons by system identification. Annu Rev Neurosci 2006;29:477.

CAPÍTULO

9

Vista

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las diversas partes del ojo y numerar las funciones de cada una.
- Describir la organización de la retina.
- Explicar cómo los rayos luminosos del entorno son llevados hasta un punto focal en la retina y la participación de la acomodación en este proceso.
- Definir los términos hipermetropía, miopía, astigmatismo, presbicia y estrabismo.
- Describir y explicar cómo se generan las respuestas eléctricas producidas por los conos y los bastones.
- Describir las respuestas eléctricas y la función de las células bipolares, horizontales, amacrinas y ganglionares.
- Identificar las vías nerviosas que transmiten la información visual desde los conos y bastones a la corteza visual.
- Describir las respuestas de las células en la corteza visual y la organización funcional de las vías dorsales y ventrales hacia la corteza parietal.
- Definir y explicar la adaptación a la oscuridad y la agudeza visual.
- Describir los trayectos nerviosos que participan en la visión cromática.
- Describir los músculos que participan en los movimientos oculares.
- Numerar los cuatro tipos de movimientos oculares y la función de cada uno.

INTRODUCCIÓN

Los ojos son órganos complejos de los sentidos que evolucionaron a partir de manchas primitivas y fotosensibles situadas en la superficie de los invertebrados. Reúnen información del entorno y el cerebro la interpreta para formar una imagen de lo que ocurre dentro del campo de visión. A menudo se ha comparado al ojo con una cámara fotográfica en que la córnea (y el cristalino) actúan como una lente y el diámetro pupilar corresponde al mecanismo de abertura de la cámara y la retina como la película. A pesar de lo comentado el ojo y en particular la retina es mucho más compleja que la cámara más cara y refinada. Dentro de su cubierta protectora, cada ojo posee una capa de fotorreceptores que responden a la luz, un sistema de lentes que dirigen la luz en estos fotorreceptores y un sistema de nervios y conductos de impulsos que van desde los receptores hasta el cerebro. Se han realizado innumerables investigaciones en el campo de la neurofisiología de la visión y cabría decir que es uno de los sistemas sensitivos más estudiados y tal vez mejor conocidos. En este capítulo se describe cómo tales componentes operan para formar las imágenes visuales conscientes.

ANATOMÍA DEL OJO

En la **figura 9-1** se muestran las principales estructuras del ojo. La capa protectora externa del globo ocular, llamada **esclerótica** o lo blanco del ojo por donde no pasa la luz, se modifica en su porción anterior para formar la **córnea** transparente, a través de la cual el rayo luminoso penetra en el ojo. El borde externo de la córnea está contiguo a la **conjuntiva**, una membrana mucosa transparente que cubre la esclerótica. Dentro de la esclerótica se encuentra la **coroides**, capa vascularizada que provee oxígeno y nutrientes a las estructuras del ojo. La **retina** reviste los dos tercios posteriores de la coroides y es el tejido nervioso que contiene los fotorreceptores.

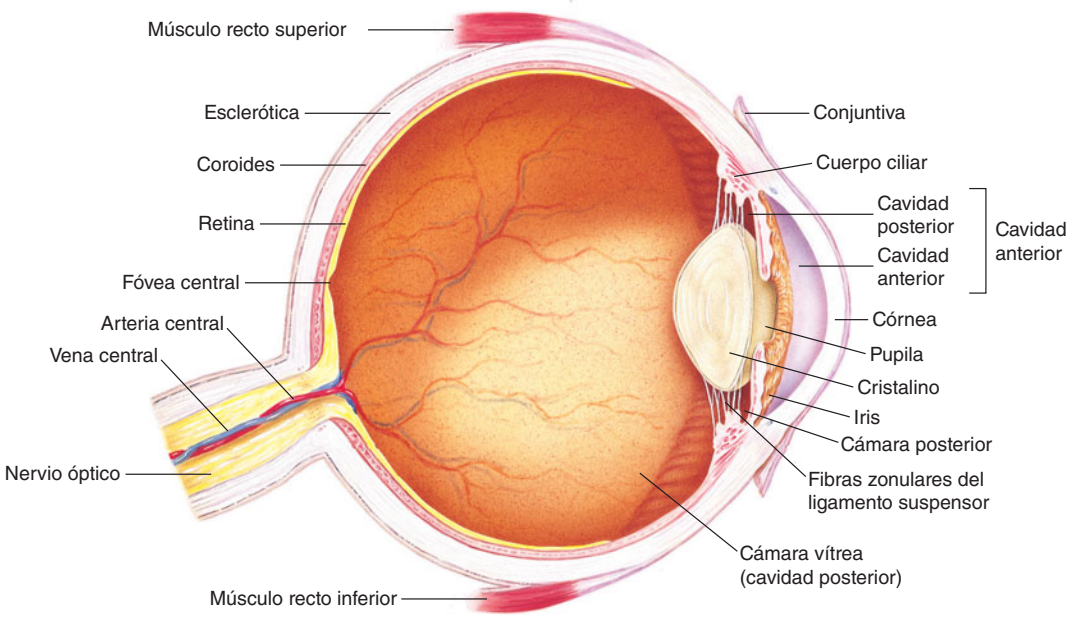


FIGURA 9-1 Esquema de la anatomía interna del ojo. (Reproducido con autorización de Fox SI, *Human Physiology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

El **cristalino** es una estructura transparente sostenida por el **ligamento suspensor del cristalino (zónula)**. La zónula se adhiere al **cuerpo ciliar**. Este último contiene fibras musculares circulares y longitudinales que se adhieren cerca de la unión corneoesclerótica. Por delante del cristalino se encuentra el **iris** pigmentado y opaco, que corresponde a la porción del ojo que tiene color. El iris, el cuerpo ciliar y la coroides reciben el nombre colectivo de **úvea**. El iris contiene fibras musculares circulares que contraen a la **pupila** y fibras radiales que la dilatan. Las variaciones en el diámetro pupilar permiten modificar hasta cinco veces la cantidad de luz que llega a la retina.

El **humor acuoso** es un líquido transparente, sin proteínas que nutre a la córnea y el cristalino; aquél es producido en el cuerpo ciliar por difusión y transporte activo desde el plasma. Circula a través de la pupila y llena la cámara anterior del ojo. Normalmente es reabsorbido por una red de trabéculas hasta el **conducto de Schlemm**, conducto venoso que yace en la unión del iris con la córnea (ángulo de la cámara anterior). La obstrucción de esta salida eleva la presión intraocular, un factor crítico en el glaucoma **(recuadro clínico 9-1)**. La **cámara posterior** es un espacio angosto lleno de líquido, entre el iris, la zónula y el cristalino. La **cámara del vítreo** es el espacio que media entre el cristalino y la retina y está ocupado por un material de aspecto gelatinoso, transparente, conocido como **humor vítreo**.

El ojo está perfectamente protegido de lesiones, gracias a las paredes óseas de la órbita. La córnea es humedecida y su transparencia se conserva gracias a las lágrimas que provienen de la **glándula lagrimal**, en la zona superior de cada órbita, a través de la superficie del ojo para vaciar su contenido en el **conducto lagrimal**, en las vías nasales. El parpadeo hace que la córnea esté húmeda.

RETINA

La retina se extiende en sentido anterior casi hasta el cuerpo ciliar. Está organizada en capas que contienen tipos diferentes de células y prolongaciones nerviosas **(fig. 9.2)**. La capa nuclear externa contiene los **fotorreceptores**, que son **bastones** y **conos**. La capa nuclear interna incluye el pericarion de diversos tipos de interneuronas excitadoras e inhibidoras, incluidas las **células bipolares**, **las horizontales** y **las amacrinas**. La capa ganglionar contiene diversos tipos de **células ganglionares** que se diferencian con base en su morfología, proyecciones y funciones. Las células recién mencionadas son las únicas neuronas de la retina que transmiten impulsos "de salida" y sus axones forman el **nervio óptic**o. La capa plexiforme externa está entre las capas nucleares externa e interna; la plexiforme interna está entre las capas nuclear interna y ganglionar. Los elementos nerviosos de la retina están unidos por un tipo de glía llamado **células de Müller** que forman la **membrana limitante interna** que constituye el límite entre la retina y la cámara del vítreo. Las prolongaciones alargadas de dichas neuronas recorren todo el espesor de la retina. La **membrana limitante externa** separa la zona segmentaria interna de los bastones y conos, del pericarion neuronal.

Los conos y los bastones, ubicados a un lado de la coroides, establecen sinapsis con las células bipolares y estas últimas con las células ganglionares. Existen diferentes tipos de células bipolares, que difieren en su morfología y función. Las células horizontales conectan a las células receptoras con otras células receptoras situadas en la capa plexiforme externa. Las células amacrinas conectan las células ganglionares entre sí en la capa plexiforme interna a través de prolongaciones de diversas longitudes y patrones. Las células amacrinas también establecen conexiones con las terminaciones de las células bipolares. Se han descrito por lo menos 29 tipos de células amacrinas según sus enlaces. Las neuronas de la retina también se unen por medio de conexiones comunicantes.

La capa de receptores de la retina yace sobre el **epitelio pigmentado** próximo a la coroides, de manera que los rayos luminosos deben atravesar las capas de células ganglionares y bipolares para llegar a los conos y bastones. El epitelio pigmentado absorbe rayos

RECUADRO CLÍNICO 9-1

Glaucoma

La presión intraocular aumentada no es la única causa del **glaucoma**, que es una enfermedad degenerativa donde se pierden las células ganglionares de la retina, pero es un factor muy importante de riesgo. De los pacientes con este padecimiento, 20 a 50% tiene presión intraocular normal (10 a 20 mmHg). Sin embargo, la hipertensión ocular empeora el glaucoma y el objetivo del tratamiento es reducir la presión. Por consiguiente, los incrementos de la presión intraocular (IOP) por lesiones o cirugía causan glaucoma. El trastorno es causado por el drenaje deficiente del humor acuoso, a través del ángulo de filtración formado entre el iris y la córnea. El **glaucoma de ángulo abierto** es una enfermedad crónica causada por la disminución del libre tránsito (permeabilidad) a través de las trabéculas y de ahí al conducto de Schlemm, lo cual culmina en incremento de la IOP. En algunos casos ese tipo de glaucoma proviene de un defecto genético. El **glaucoma en ángulo cerrado** es consecuencia del abombamiento anterógrado del iris al grado de que alcanza la cara posterior de la córnea y oblitera el ángulo de filtración y con ello aminora el flujo de salida del humor acuoso. Sin tratamiento, el glaucoma causa ceguera.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El glaucoma se trata con fármacos que disminuyen la secreción o la producción del humor acuoso o con fármacos que mejoran la salida de este último humor. Los bloqueadores adrenérgicos β, como el **timolol** disminuyen la secreción del humor acuoso. Los inhibidores de anhidrasa carbónica (como **dorsolamida** o **acetazolamida**) también producen sus efectos beneficiosos al disminuir la secreción de humor acuoso. El glaucoma también se trata con agonistas colinérgicos (como **pilocarpina**, **carbacol** o **fisostigmina**) que incrementan el flujo de salida del humor acuoso al contraer los músculos ciliares. Las **prostaglandinas** también aumentan el flujo de salida del humor acuoso. El uso duradero de **corticosteroides** puede causar glaucoma y agravar el peligro de que aparezcan infecciones oculares por hongos o virus.

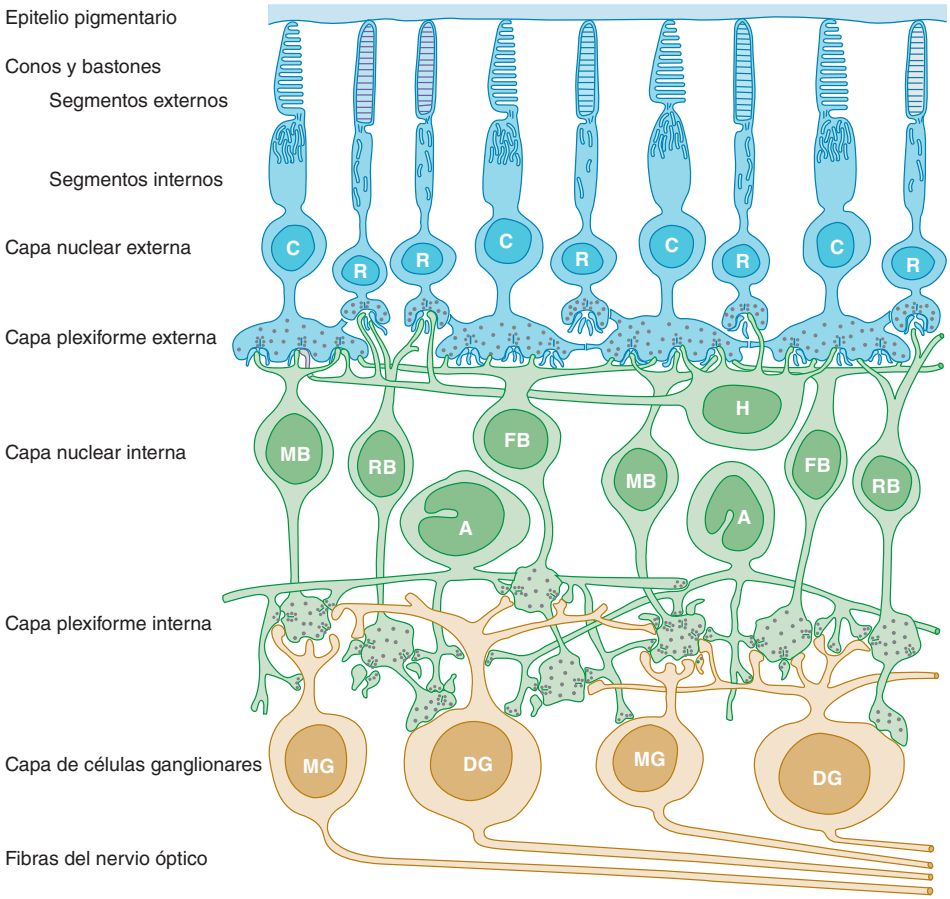


FIGURA 9-2 Componentes nerviosos del área de la retina que se encuentra por fuera de la fóvea. C, cono; R, bastón; MB, RB y FB, células enanas, de bastones y células bipolares planas; DG y MG, células ganglionares difusas y enanas; H, células horizontales; A, células amacrinas.
(Modificado con autorización de Dowling JE, Boycott BB: Organization of the primate retina: Electron microscopy. Proc R Soc Lond Ser B [Biol] 1966; noviembre 15; 166 (1002): 80-111.)

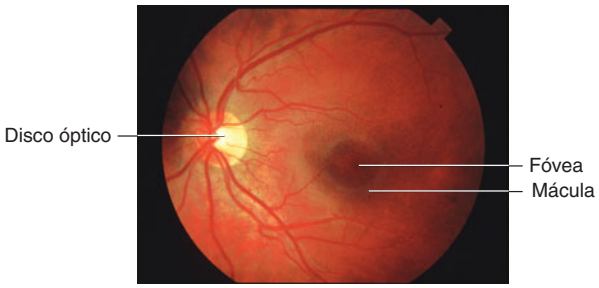


FIGURA 9-3 Fondo del ojo de una persona sana, tal como se percibe a través del oftalmoscopio. El fondo del ojo abarca la superficie interior de este órgano, en el lado opuesto al cristalino e incluye la retina, el disco óptico, la mácula y la fóvea y el polo posterior. Las fibras del nervio óptico salen del globo ocular en el disco óptico para formar el nervio de igual nombre. A través del oftalmoscopio se pueden detectar las arterias, las arteriolas y las venas en las capas superficiales de la retina cerca de su superficie con el vítreo. (Reproducida con autorización del Dr. AJ Weber, Michigan State University.)

luminosos, con lo cual se previene el reflejo de dichos rayos a través de la retina. Estos reflejos generarían una visión borrosa de las imágenes.

El nervio óptico abandona el ojo y los vasos retinianos lo penetran en un punto situado a 3 mm hacia la línea media corporal y ligeramente por arriba del polo posterior del globo ocular. Esta región es visible a través del oftalmoscopio y se le conoce como **papila óptica** (fig. 9-3). La papila carece de receptores visuales, esta área de la retina no responde a la luz y es conocida como **punto ciego**. Cerca del polo posterior del ojo existe una mancha amarillenta conocida como **mácula**. La **fóvea** se encuentra en el centro de la mácula; es una porción de la retina adelgazada y carente de bastones que poseen los seres humanos y otros primates. En ella abundan los conos y cada uno de ellos establece sinapsis con una sola célula bipolar que, a su vez, hace sinapsis con una sola célula bipolar, proporcionando una vía directa hasta el encéfalo. Contiene escasas células superpuestas y carece de vasos sanguíneos. Por ende, la fóvea es el punto donde la **agudeza visual** es mayor. Al fijar la vista en un objeto, normalmente los ojos se desplazan de manera que los rayos luminosos que provienen del objeto caen en la fóvea. La **degeneración macular senil** es un trastorno en que poco a poco desaparece la visión central nítida (recuadro clínico 9-2).

Se utiliza el oftalmoscopio para explorar el **fondo** del ojo, que es la superficie interior de este órgano en el lado opuesto al cristalino y que incluye la retina, disco óptico, mácula, fóvea y el polo posterior del ojo **(fig. 9-3)**; con él se exploran las arterias, arteriolas y venas de las capas superficiales de la retina, cerca de su superficie frente al vítreo. Este corresponde a uno de los sitios del organismo donde se observan fácilmente las arteriolas; por ello, la exploración oftalmoscópica tiene gran utilidad en el diagnóstico y la valoración de la diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades que afectan los vasos sanguíneos. Los vasos retinianos irrigan a las células bipolares y ganglionares, mientras los receptores se nutren principalmente a través del plexo capilar de la coroides. Tal es la razón por la que el desprendimiento de retina es tan nocivo para las células receptoras. El glaucoma (recuadro clínico 9-1) modifica el aspecto del fondo de ojo tal como se capta por el oftalmoscopio (fig. 9-4). La fotografía de la izquierda se obtuvo en un primate con un ojo normal y muestra un disco óptico de color "rosado" uniforme. El aspecto de los vasos sanguíneos es relativamente aplanado en el punto en que cruzan el borde del disco y esto se debe a que existe un número normal de fibras ganglionares y los vasos sanguíneos tienen tejido intacto de apoyo a su alrededor. La fotografía de la derecha se obtuvo en un primate con glaucoma inducido experimentalmente al incrementar por largo tiempo la presión intraocular. Tal como se advierte de manera característica en la neuropatía glaucomatosa del óptico el disco está pálido y en particular en el centro. Los vasos retinianos quedaron deformes en particular en el borde del disco por la falta de apoyo de tejido y con ello se intensificó la "excavación" del disco.

FOTORRECEPTORES

Cada cono y bastón se divide en un segmento externo, un segmento interno que comprende una región nuclear y una zona sináptica (fig. 9-5). Los segmentos externos son cilios modificados que constan de acumulaciones regulares de **sáculos** aplanados o **discos** membranosos. Los segmentos internos abundan en mitocondrias y es la región que sintetiza los compuestos fotosensibles. Los segmentos interno y externo están conectados por el infundíbulo ciliar a través del cual viajan los compuestos mencionados, del segmento interno al externo de los bastones y conos.

Los bastones deben su nombre a su forma fina "a manera de bastón" de sus segmentos externos y cada uno contiene un tallo o infundíbulo de membranas discales, que son organelos intracelulares propios de la membrana, aplanados, que se han desprendido de la membrana externa y con ello flotan libremente. Por lo regular los conos tienen segmentos internos gruesos y externos cónicos aunque su morfología varía de un sitio a otro de la retina. Los sáculos de los conos están formados por el plegamiento de la membrana del segmento externo. Ellos y los discos contienen los compuestos fotosensibles que reaccionan a la luz y desencadenan los potenciales de acción en las vías visuales.

Los segmentos externos de los bastones se renuevan de manera constante gracias a la formación de nuevos discos en el borde interno del segmento y a la fagocitosis que realizan las células del epitelio pigmentado de los discos antiguos en la punta externa. La renovación de los conos es un proceso más difuso que al parecer ocurre en varios puntos de los segmentos externos.

En las porciones de la retina fuera de la fóvea, predominan los bastones (fig. 9-6) y existe bastante convergencia. Las células bipolares *planas* (fig. 9-2) establecen contacto sináptico con diversos conos y las células bipolares *de los bastones* hacen contacto sináptico con diversos bastones. Puesto que hay casi 6 millones de conos y 120 millones de bastones en cada ojo humano, pero solo 1.2 millones de fibras nerviosas en cada nervio óptico, la convergencia total de los receptores a través de las células bipolares en las células ganglionares es de 105 a 1. Sin embargo, a partir de este punto existe divergencia. Por ejemplo, en la corteza visual el número de neuronas que participan en la visión es mil veces mayor que el número de fibras en los nervios ópticos.

Una de las principales características del sistema visual es su potencial para funcionar en un espectro muy amplio de intensidades luminosas. Cuando una persona se traslada de un lugar oscuro a uno muy iluminado, la intensidad de la luz se incrementa 10 unidades log, esto es, un factor de 10 000 millones. Un factor

RECUADRO CLÍNICO 9-2

Agudeza visual y degeneración macular como consecuencia de la senectud

Esta corresponde al grado al cual se perciben los detalles y los contornos de los objetos y casi siempre se define como la menor distancia de separación entre dos líneas, mientras se las percibe de manera individual. En clínica, la agudeza visual a menudo se mide utilizando las **gráficas o cartelones de Snellen con letras**, las cuales se observan a una distancia de 6 m (20 pies). El paciente lee en voz alta la línea más pequeña que distingue. Los resultados se expresan en forma de fracción. El numerador de la fracción es 20, que corresponde a la distancia a la que el individuo lee la gráfica. El denominador es la distancia mayor desde la gráfica a la que una persona sana puede leer la línea más pequeña. La agudeza visual normal es 20/20; un individuo con una agudeza visual de 20/15 tiene una vista mejor que la normal (sin miopía) y alguien con una agudeza visual de 20/100 tiene una vista deficiente. La agudeza visual es un fenómeno complejo y en él influyen muchos factores, incluidos los ópticos (como el estado de los mecanismos formadores de imágenes del ojo); los retinianos (el estado de los conos) y los propios del estímulo (como iluminación, brillantez del estímulo, contraste entre él y el plano de fondo; el tiempo que el sujeto está expuesto al estímulo). Muchos fármacos también ejercen efectos adversos en la agudeza visual. Innumerables pacientes tratados con **amiodarona** (un antiarrítmico) señalan tener cambios en la córnea (**queratopatía**) que incluyen visión borrosa, destellos y auras alrededor de luces o fotosensibilidad. El **ácido acetilsalicílico** y otros anticoagulantes originan hemorragia de conjuntiva o retina que también disminuyen la visión. La **maculopatía** es un factor de riesgo de personas que reciben **tamoxifeno** contra el cáncer de mama. Los fármacos antipsicóticos como la **tioridazina** causan cambios pigmentarios que afectan la agudeza visual, la visión cromática y la adaptación a la oscuridad.

En Estados Unidos y en Europa se han identificado más de 20 millones de personas con **degeneración macular senil** (**AMD**, ***age-related macular degeneration***), que es el deterioro de la agudeza visual central. Casi 30% de las personas de ≥ 75 tienen dicho trastorno y es la causa más común de ceguera en aquellos ≥ 50 años. Las mujeres están expuestas a un riesgo mayor que los varones de presentar AMD, situación que también priva entre personas de raza blanca en comparación con las de raza negra. Se conocen dos tipos: húmeda y seca. La primera aparece cuando comienzan a formarse debajo de la mácula finos vasos sanguíneos frágiles. De tales vasos se fuga sangre y líquido, que dañan rápidamente dicha estructura. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factors*) puede contribuir a la proliferación de dichos vasos. El segundo tipo o seco aparece cuando lentamente se degradan los conos de la mácula, lo cual causa pérdida gradual de la visión central.

AVANCES TERAPÉUTICOS

En Estados Unidos la Food and Drug Administration aprobó el uso de **ranibizumab** para tratar AMD húmeda; actúa al inhibir el VEGF. Otro fármaco aprobado para tratar la forma húmeda es el **pegaptanib sódico**, que ataca el VEGF. El **tratamiento fotodinámico** utiliza un fármaco llamado **verteporfina** que se inyecta en la vena de un brazo y es activado por rayo láser con lo cual surge una reacción química que destruye vasos sanguíneos anormales. La **cirugía por láser** se realiza para reparar vasos dañados, si están a alguna distancia de la fóvea. Sin embargo, pueden formarse después de la operación vasos nuevos y evolucionar así hasta que se pierde la visión.

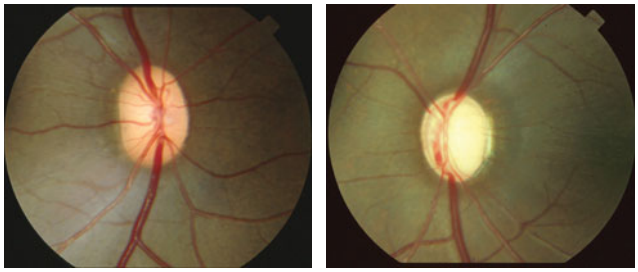


FIGURA 9-4 El fondo del ojo de un primate normal (izquierda) y de otro con glaucoma experimental (derecha) tal como se observan en el oftalmoscopio. Normal: color "rosado" uniforme; los vasos parecen cruzar de manera "relativamente plana" el margen del disco, lo cual se debe al número normal de fibras de neuronas ganglionares y porque ellas cuentan con tejido intacto de apoyo a su alrededor. Ojo con glaucoma: El disco es pálido, en particular en el centro; hay deformación de los vasos, en particular en el borde del disco, porque carece del tejido de apoyo y porque hay una mayor "excavación" del disco. (Modificada con autorización del Dr. AJ Weber, Michigan State University.)

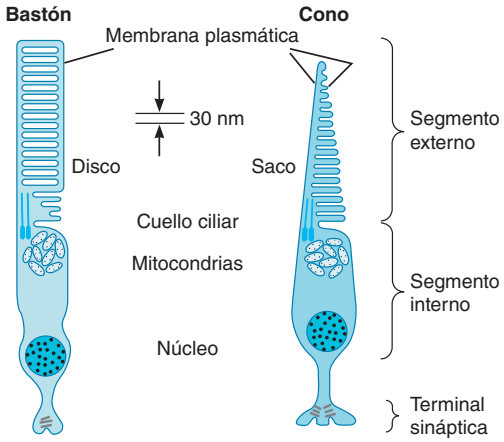


FIGURA 9-5 Esquema de un bastón y un cono. Cada bastón y cada cono se dividen en un segmento externo, un segmento interno con una región nuclear y una zona sináptica. Los sáculos y los discos del segmento externo contienen compuestos fotosensibles que reaccionan a la luz para iniciar potenciales de acción en las vías visuales (Reimpreso con autorización de Lamb TD: Electrical responses of photoreceptors. En: *Recent Advances in Physiology*. No. 10, Baker PF [editor]. Churchill Livingstone, 1984.)

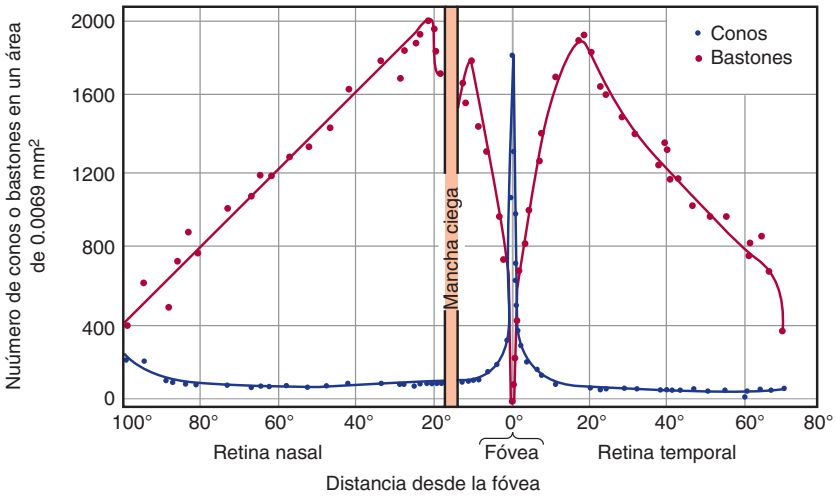


FIGURA 9-6 Densidad de conos y bastones a lo largo del meridiano horizontal a través de la retina humana. La gráfica de la agudeza visual relativa en las diversas áreas del ojo adaptado a la luz sería paralela a la curva de densidad de los conos; una gráfica similar de la agudeza relativa del ojo adaptado a la oscuridad sería paralela a la curva de densidad de los bastones.

que reduce las fluctuaciones de la intensidad es el diámetro pupilar; cuando disminuye de 8 a 2 mm, su área se reduce por un factor de 16 y la intensidad luminosa en la retina disminuye más de una unidad log.

Otro factor para reaccionar a las fluctuaciones en la intensidad, es la presencia de dos tipos de receptores. Los bastones son muy sensibles a la luz y constituyen los receptores para la visión nocturna **(visión escotópica**). El aparato visual escotópico es incapaz de resolver los detalles y los límites de los objetos o definir su color. Los conos tienen un umbral mucho más alto, pero el sistema de conos posee mayor agudeza y es el sistema encargado de la visión en la luz brillante **(visión fotópica)** y de la visión de color. El sistema nervioso central participa de dos maneras en el ojo: aportaciones de los bastones y aportaciones de los conos. La existencia de estos dos tipos de aportaciones, cada una funcionando al máximo en distintas circunstancias de iluminación, se denomina **teoría de la duplicidad**.

MECANISMO FOTORRECEPTOR

Los cambios que desencadenan potenciales de acción en la retina son generados por la acción de la luz sobre los compuestos fotosensibles de los conos y los bastones. Cuando la luz es absorbida por tales sustancias, la estructura de estos cambia, lo cual desencadena una secuencia de acontecimientos que generan actividad nerviosa.

El ojo es único dado que los receptores potenciales de los fotorreceptores y las respuestas eléctricas de la mayor parte de los demás elementos nerviosos de la retina corresponden a potenciales circunscritos y escalonados y solo en las células ganglionares se generan los potenciales de acción de todo o nada que son transmitidos a una distancia considerable. Las respuestas de los conos, los bastones y las células horizontales son hiperpolarizantes y las respuestas de las células bipolares son hiperpolarizantes o despolarizantes, mientras que las células amacrinas generan potenciales despolarizantes y espigas de actividad eléctrica que actúan como potenciales generadores de los potenciales propagados, que se originan en las células ganglionares.

El poder receptor de los conos se activa y desactiva de manera súbita, mientras el potencial del receptor de los bastones se activa de modo repentino y se desactiva con lentitud. Las curvas que relacionan la amplitud de los potenciales de los receptores y la intensidad del estímulo tienen una forma similar en los conos y los bastones, pero estos últimos son mucho más sensibles. Por tanto, las respuestas de los bastones son directamente proporcionales a la intensidad de los estímulos cuando el nivel de la iluminación es menor que el umbral de los conos. Por otro lado, las reacciones de los conos son directamente proporcionales a la intensidad del estímulo en un entorno muy iluminado, cuando las respuestas de los bastones son máximas y no pueden cambiar. Esta es la razón por la que los conos generan buenas reacciones a los cambios en la intensidad luminosa mayor que la de fondo, pero no representa la iluminación absoluta, mientras que los bastones detectan la iluminación absoluta.

BASES IÓNICAS DE LOS POTENCIALES DE LOS FOTORRECEPTORES

Los conductos de sodio en los segmentos externos de los conos y los bastones se abren en la oscuridad, de manera que la corriente fluye desde el segmento interior hasta el exterior **(fig. 9-7)**. Asimismo, la corriente fluye hacia el extremo sináptico del fotorreceptor. La bomba de sodio-potasio (Na^+-K^+) en el segmento interno preserva el equilibrio iónico. Durante la oscuridad, la liberación de transmisores sinápticos es constante. Cuando la luz llega al segmento externo, las reacciones desencadenadas cierran algunos de los conductos de sodio y el resultado es un potencial receptor hiperpolarizante. La hiperpolarización aminora la liberación de glutamato y ello genera una señal que llega a las células bipolares, que culmina en la aparición de potenciales de acción en las células ganglionares. Los potenciales mencionados son transmitidos al cerebro.

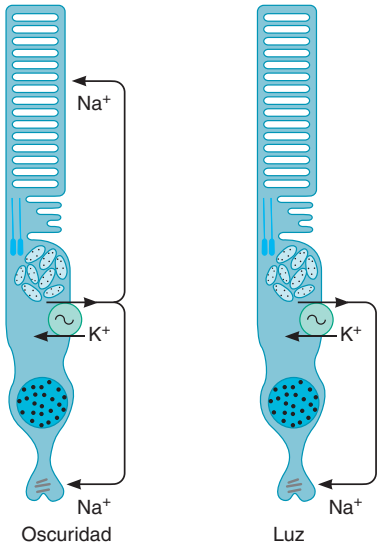


FIGURA 9-7 Efecto de la luz sobre la corriente en los receptores visuales. En la oscuridad, los conductos de sodio (Na^+) del segmento exterior se mantienen abiertos gracias al monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). La luz provoca una mayor conversión de cGMP en 5′-GMP y algunos conductos se cierran. Esto causa hiperpolarización de la terminal sináptica del fotorreceptor.

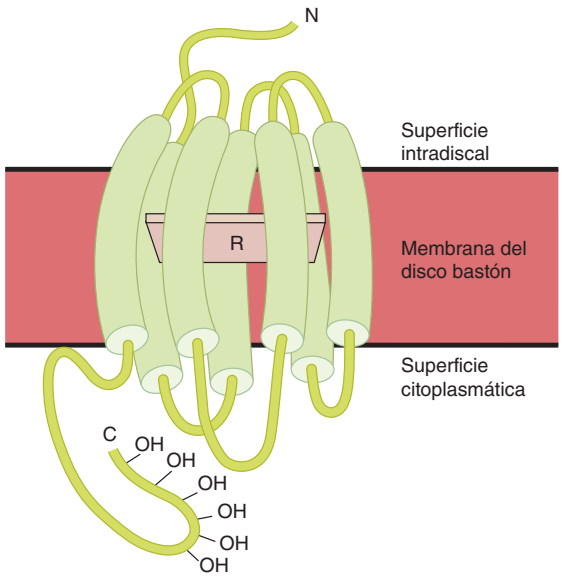


FIGURA 9-8 Esquema de la estructura de la rodopsina, en que se observa la posición del retinal en la membrana discal del bastón. El retinal (R) está situado en sentido paralelo a la superficie de la membrana y unido a un residuo lisínico en posición 296 en el séptimo dominio transmembrana.

RODOPSINA

El pigmento fotosensible de los bastones recibe el nombre de **rodopsina (o púrpura visual)**. Está compuesta de **retinal**, el aldehído de la vitamina A y una proteína llamada **opsina**. Ante la importancia de la vitamina A en la síntesis de retinal no es de sorprender que la hipovitaminosis A ocasione trastornos visuales (recuadro clínico 9-3).

La opsina tiene un peso molecular de 41 kDa. Está presente en las membranas de los discos de los bastoncitos y comprende 90% de la proteína total de tales membranas. Es parte de la gran familia de los receptores acoplados a proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptors*). El retinal tiene una disposición paralela con la superficie de la membrana (fig. 9-8) y está unido a un residuo de lisina en posición 296 en el séptimo dominio transmembrana.

En la fig. 9-9 se resume la sucesión de fenómenos en los fotorreceptores gracias a los cuales la luz incidente genera una señal en la siguiente unidad nerviosa en la retina.

RECUADRO CLÍNICO 9-3

Hipovitaminosis A

La vitamina A fue la primera vitamina liposoluble identificada y es parte de una familia de compuestos llamados retinoides; su deficiencia es rara en Estados Unidos, pero sigue siendo un grave problema de salud pública en países en desarrollo. Cada año, en promedio, 80 000 personas a nivel mundial (más bien niños en países subdesarrollados) quedan ciegos por hipovitaminosis A grave. La deficiencia de la vitamina proviene del consumo inadecuado de alimentos en que abunda ella (hígado, riñones, huevos completos, leche, crema y queso) o **caroteno β**, precursor de la misma, presente en verduras foliáceas verdes y en frutas y verduras amarillas o de color naranja. Uno de los primeros defectos visuales que surgen cuando hay hipovitaminosis A es la ceguera nocturna (**nictalopía**). Dicha deficiencia también contribuye a la ceguera al hacer que el ojo se seque en grado sumo, lo cual daña la córnea (**xeroftalmía**) y la retina. La vitamina A en primer lugar altera la función de los bastones, pero conforme se desarrolla la deficiencia también surge de modo concomitante la degeneración de los conos. La deficiencia duradera se acompaña de cambios anatómicos en los bastones y los conos, seguidos de degeneración en las capas nerviosas de la retina.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento con vitamina A hace que se recupere la función retiniana si se inicia antes de que se destruyan los receptores. Los alimentos con abundante vitamina A comprenden hígado, carne de res y de pollo, huevos, leche completa, ñame, zanahorias, espinaca, berza y otras verduras verdes. Se necesitan también otras vitaminas y en particular las del complejo B para el funcionamiento normal de la retina y otros tejidos nerviosos.

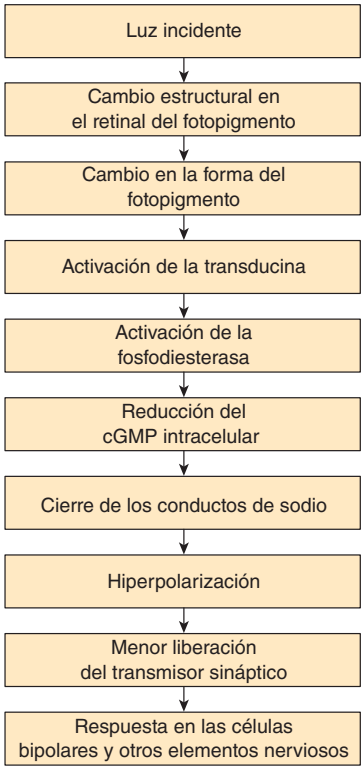


FIGURA 9-9 Secuencia de eventos que participan en la fototransducción de los bastones y los conos. cGMP, monofosfato de guanosina cíclico.

En la oscuridad, el retinal en la rodopsina posee la configuración 11-*cis*. La única acción de la luz es cambiar la forma del retinal y transformarlo en el isómero holo-*trans*; ello a su vez modifica la configuración de la opsina y el cambio en esta última activa su proteína G heterotrimérica que en este caso recibe el nombre de **transducina** que tiene varias subunidades Tα, Gβ1 y Gγ1. Después de que el retinal 11-*cis* se transforma a la configuración holo-*trans*, se separa de la opsina en un proceso llamado "blanqueamiento" que cambia el color rosado, de la rodopsina, en otro amarillo pálido de la opsina.

Una parte del retinal holo-*trans* se transforma de nuevo a la configuración 11-*cis*, por acción de la retinal isomerasa y una vez más se une a la escotopsina y con ello repone la cantidad de ella presente. Parte del retinal 11-*cis* también se sintetiza a partir de la vitamina A. Todas las reacciones mencionadas, salvo la formación del isómero holo-*trans* del retinal, son independientes de la intensidad lumínica y se desarrollan igualmente bien en la luz o en la oscuridad. Por todo ello la cantidad de rodopsina en los receptores varía en sentido inverso al nivel de luz incidente.

La transducina de la proteína G cambia a GTP (*guanosine triphosphate*) en GDP (*guanosine diphosphate*) y se separa la subunidad α. Esta última permanece activa hasta que su actividad intrínseca de GTPasa hidroliza GTP. La terminación de la actividad de la transducina también es acelerada por su unión con la β-arrestina. La subunidad α activa la cGMP fosfodiesterasa (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) que transforma cGMP en 5′-GMP.

En la oscuridad, cuando la actividad de la fosfodiesterasa es baja, los conductos de Na^+ activados por cGMP se mantienen en estado abierto, por lo que Na^+ y Ca^{2+} entran al fotorreceptor, la célula se despolariza y se libera glutamato. El descenso en la concentración citoplásmica de cGMP inducido por la luz hace que ciertos conductos de Na^+ activados por cGMP se cierren, lo que reduce la entrada de Na^+ y Ca^{2+}. Esto genera el potencial de hiperpolarización. La cascada anterior de reacciones se produce con enorme rapidez y amplifica la señal luminosa. La amplificación permite explicar la extraordinaria sensibilidad de los fotorreceptores de bastoncitos, que son capaces de producir una señal detectable incluso a un fotón de luz.

Los iones calcio tienen un efecto de retroalimentación negativa en el proceso de fototransducción. En la oscuridad, la concentración intracelular relativamente alta de Ca^{2+} inhibe la actividad de la guanilil ciclasa, reduce la actividad de los conductos de Na^+ activados por cGMP y aumenta la actividad de la rodopsina. Por tanto, el descenso en la concentración de Ca^{2+} inducido por la luz influye en estos componentes de la cascada de fototransducción.

PIGMENTOS DE LOS CONOS

Los primates tienen tres tipos diferentes de conos. Los receptores se especializan en la visión cromática y responden al máximo a la luz con longitudes de onda de 440, 535 y 565 nm. Cada uno contiene retinal y una opsina; esta última se asemeja a la rodopsina y abarca la anchura de la membrana del cono siete veces y cada tipo de cono posee una estructura característica. Los detalles de las respuestas de los conos a la luz probablemente sean similares a las de los bastones. La luz activa el retinal y a su vez éste activa una transducina del cono, proteína G que difiere moderadamente de la que se observa en el bastón. A su vez la transducina del cono activa la fosfodiesterasa, que cataliza la conversión de cGMP en 5′-GMP lo que cierra los conductos de sodio entre el líquido extracelular y el citoplasma del cono y aminora la concentración intracelular de dicho ion y surge hiperpolarización de las terminaciones sinápticas del cono.

MELANOPSINA

La retina también contiene un grupo de células ganglionares que contienen el fotopigmento **melanopsina**. Estas células ganglionares retinianas fotosensibles sirven como detectores de brillantez o luminosidad y funcionan de manera independiente de los bastones y los conos; se despolarizan como respuesta a la luz, incluso en sujetos que carecen de bastones y conos funcionales. Los axones de estos ganglios retinianos fotosensibles con melatonina se proyectan por al menos dos vías. En una, sus axones pueden trascurrir por el nervio óptico, quiasma óptico y cintilla óptica (evitan el paso por el **núcleo geniculado lateral**, **LGN**, ***lateral geniculate nucleus***) para terminar en el núcleo pretectal de la oliva. Desde ahí, las neuronas establecen sinapsis con las neuronas preganglionares simpáticas del núcleo de Edinger-Westphal para mediar el reflejo pupilar a la luz (descrito más adelante). En la segunda, los axones de las células ganglionares retinianas fotosensibles con melatonina pueden proyectarse al núcleo supraquiasmático del hipotálamo, donde forman conexiones que sincronizan diversos ritmos circadianos endocrinos y de otro tipo con el ciclo luz-oscuridad (cap. 14). Cuando el gen de la melanopsina se elimina, se abole la influencia circadiana de la luz y el reflejo pupilar a la luz se reduce.

TRANSFORMACIÓN DE LA INFORMACIÓN VISUAL EN LA RETINA

En cierto sentido, la transformación de la información visual en la retina comprende la formación de tres imágenes. La primera, formada por la acción de la luz sobre los fotorreceptores, cambia en una segunda imagen gracias a las células bipolares y esta a su vez es convertida en una tercera imagen por las células ganglionares (figura 9-2). En la formación de la segunda imagen, la señal es modificada por las células horizontales y en la estructuración de la tercera participan las células amacrinas. El patrón de impulsos en los cuerpos geniculados laterales cambia muy poco, de manera que la tercera imagen llega hasta la corteza occipital.

Una característica de las células bipolares y ganglionares (así como de las células del cuerpo geniculado lateral y las células de la cuarta capa de la corteza visual) es que responden mejor a un estímulo pequeño y circular; otra característica es que, dentro de su campo de recepción, un anillo de luz alrededor del centro (iluminación circundante) inhibe la respuesta a la mancha central (fig. 9-10). El centro puede ser excitador con un entorno inhibidor (**célula "centrada"**) o bien inhibidor con un entorno excitador (**célula "descentrada"**). Probablemente la inhibición de la respuesta central al entorno es consecutiva a la retroalimentación inhibidora de un fotorreceptor a otro regulada por las células horizontales. Por tanto, la activación de los fotorreceptores cercanos por medio de la adición del anillo desencadena la hiperpolarización de las células horizontales, lo cual a su vez inhibe la respuesta a los fotorreceptores activados en el centro. Un ejemplo de **inhibición lateral** (tipo de inhibición en la que la activación de una unidad nerviosa específica se acompaña de inhibición de la actividad de las unidades cercanas) es la inhibición de la respuesta a la iluminación central por un aumento en la iluminación circundante. Este es un fenómeno general en el sistema sensitivo de los mamíferos y ayuda a acentuar los márgenes de un estímulo y mejorar la discriminación.

En la retina, se lleva a cabo una gran transformación de las imágenes visuales, en gran parte a través de las células amacrinas. Por ejemplo, el movimiento de un objeto dentro del campo visual se separa del movimiento de fondo causado por los cambios en la postura y los movimientos oculares. Esto se demostró al obtener registros de las neuronas ópticas. Cuando un objeto se movía a una velocidad distinta o en una dirección diferente a la de fondo, se generaba un impulso. Sin embargo, cuando el objeto se movía igual que el de fondo se producía inhibición y no se generaban señales del nervio óptico.

MECANISMO DE FORMACIÓN DE IMÁGENES

El ojo convierte la energía del espectro visible en potenciales de acción en el nervio óptico. Las longitudes de onda de la luz visible varían de 397 a 723 nm. Las imágenes de los objetos en el ambiente se concentran en la retina. Los rayos luminosos que chocan con la retina generan potenciales en los conos y los bastones. Los impulsos iniciados en la retina son conducidos hasta la corteza cerebral, donde producen el sentido de la vista.

PRINCIPIOS DE ÓPTICA

Los rayos luminosos se desvían cuando pasan de un medio a otro con densidades diferentes, a excepción de los casos en los que chocan perpendiculares a la interfase (fig. 9-11). La inclinación de los rayos luminosos se denomina **refracción** y es el mecanismo que permite enfocar una imagen precisa en la retina.

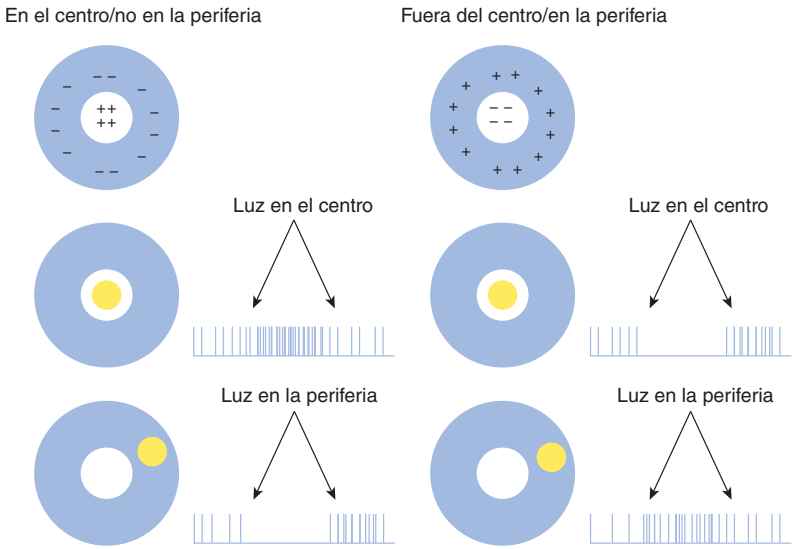


FIGURA 9-10 **Respuestas de dos tipos de células ganglionares retinianas a la luz (círculo amarillo) enfocada en una parte de su campo receptivo. Lado izquierdo:** Una célula *del centro/no de alrededor* responde con un aumento en el ritmo de disparos cuando la luz se coloca en el centro del campo receptivo, y con un descenso en el ritmo de disparos cuando la luz se dirige a la porción circundante del campo receptivo. **Lado derecho:** una célula *fuera del centro/en el derredor* responde con una disminución en el ritmo de disparos cuando la luz se enfoca en el centro, y con un aumento en la frecuencia de disparos cuando la luz se dirige a la periferia.

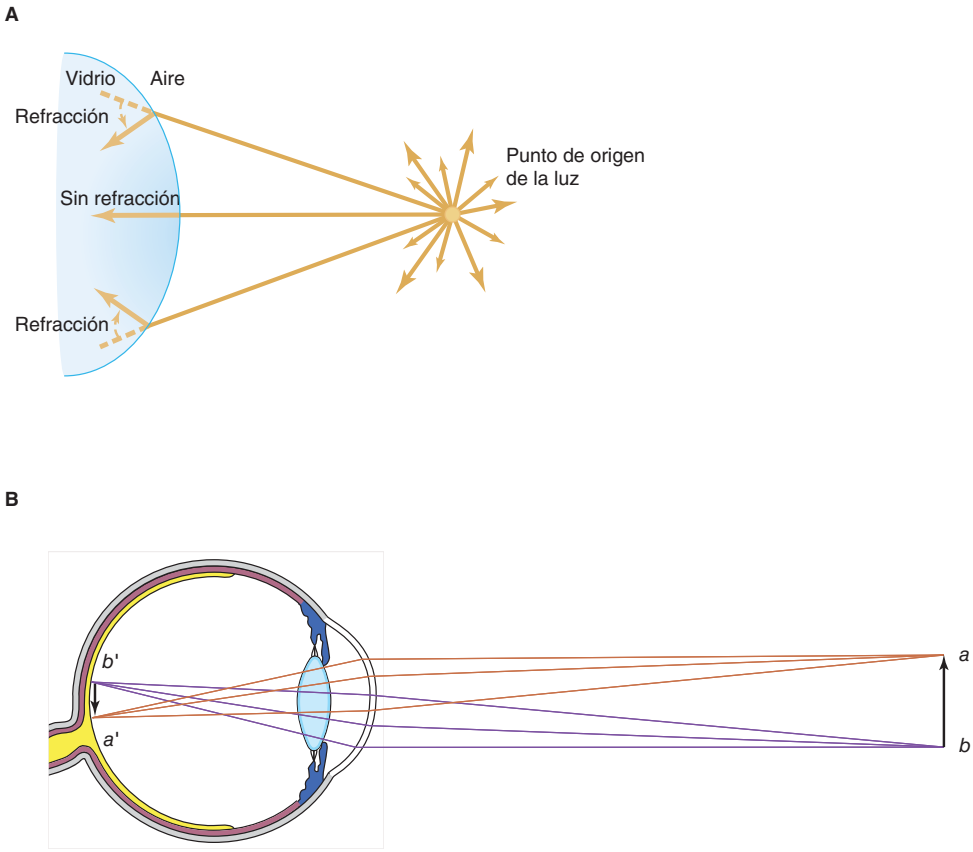


FIGURA 9-11 **Enfoque del punto donde se origina la luz. A)** Cuando una serie de rayos luminosos divergentes penetran en un medio denso formando un ángulo con su superficie convexa, la refracción los inclina hacia adentro. **B)** Refracción de la luz a través del sistema del cristalino. Para fines de sencillez, la refracción se muestra solo en la superficie corneal (que es el sitio de la mayor refracción), si bien también ocurre en el cristalino y otros sitios. La luz que llega de *a* (arriba) y *b* (abajo) se inclina en direcciones opuestas, lo cual provoca que *b'* se encuentre por arriba de *a'* en la retina. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

Los rayos luminosos paralelos que chocan con una lente biconvexa son desviados hacia un punto (**punto focal principal**) ubicado detrás del cristalino. El punto focal principal se sitúa en una línea que atraviesa los centros de la curvatura del cristalino, que forman el **eje principal**. La distancia entre el cristalino y el foco principal es la **distancia focal principal.** Para fines prácticos, los rayos luminosos de un objeto al encontrarse con el cristalino a más de 6 m se consideran paralelos. Los rayos de un objeto que se halla a menos de 6 m de distancia son divergentes y, por tanto, son llevados a un foco situado más atrás en el eje principal que el foco principal. Las lentes bicóncavas provocan la divergencia de los rayos luminosos.

El poder de refracción es directamente proporcional a la curvatura de una lente. El poder de refracción de una lente se mide en **dioptrías** y el número de estas es el recíproco de la distancia focal principal en metros. Por ejemplo, una lente con una distancia focal principal de 0.25 m, tiene un poder de refracción de 1/0.25, o cuatro dioptrías. El ojo humano posee un poder de refracción de casi 60 dioptrías en reposo.

En el ojo, la luz se refracta en la superficie anterior de la córnea, así como en las superficies anterior y posterior del cristalino. Sin embargo, es posible dibujar un esquema de la refracción sin introducir ningún error importante, al trazar los rayos luminosos como si toda la refracción ocurriera en la superficie anterior de la córnea (fig. 9-11). Es importante señalar que la imagen de la retina está invertida. Las conexiones de los receptores retinianos son tales que desde el nacimiento cualquier imagen invertida en la retina se ve hacia arriba y se proyecta hacia el campo visual contrario al área retiniana estimulada. Esta percepción existe en los lactantes y es innata. Si las imágenes retinianas se voltean hacia abajo con una lente especial, los objetos se observan como si estuvieran hacia abajo.

TRASTORNOS FRECUENTES EN EL MECANISMO DE CREACIÓN DE LAS IMÁGENES

En algunas personas, el globo ocular es más corto de lo normal y los rayos luminosos paralelos llegan hasta un punto focal ubicado detrás de la retina. Esta anomalía se denomina **hipermetropía** (fig. 9-12). Este defecto se puede compensar por medio de una acomodación sostenida, incluso al observar objetos a distancia, pero el esfuerzo muscular prolongado es cansado y provoca cefalea y visión borrosa. La convergencia prolongada de los ejes visuales que acompaña a la

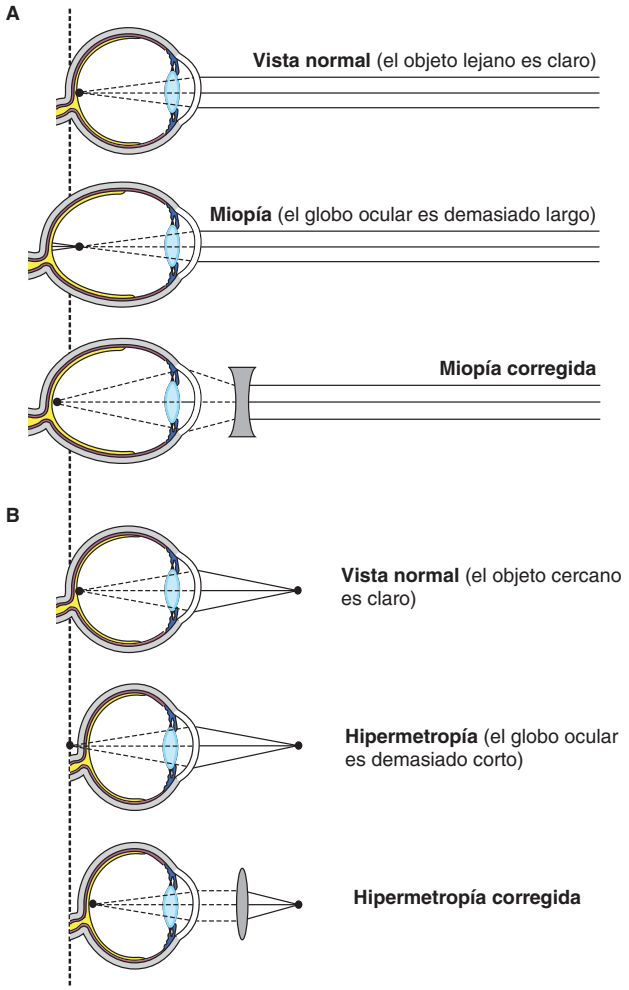


FIGURA 9-12 Anomalías frecuentes del sistema óptico del ojo. A) En la miopía, el globo ocular es demasiado largo y los rayos luminosos se concentran por delante de la retina. La colocación de una lente bicóncava frente al ojo provoca que los rayos luminosos diverjan ligeramente antes de llegar al ojo, de manera que son llevados a un foco en la retina. **B)** En la hipermetropía, el globo ocular es demasiado corto y los rayos luminosos llegan a un punto focal situado detrás de la retina. Una lente biconvexa corrige este fenómeno al agregar poder de refracción al cristalino del ojo. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

acomodación origina finalmente a **estrabismo** (recuadro clínico 9-4).

Esta anomalía se corrige con lentes convexas, que ayudan al poder de refracción del ojo, al acortar la distancia focal.

En la **miopía**, el diámetro anteroposterior del globo ocular es muy largo (fig. 9-12). Se dice que la miopía es de origen genético. No obstante, hay una correlación positiva entre el hecho de dormir en un cuarto iluminado antes de los dos años de edad y la aparición ulterior de miopía. Por consiguiente, al parecer la forma del globo ocular depende en parte de la refracción de la que es objeto. En los adultos jóvenes, el hecho de trabajar fijando la vista en actividades como estudiar, acelera el desarrollo de miopía. Este defecto se corrige si se usan anteojos bicóncavos, los cuales provocan la ligera

RECUADRO CLÍNICO 9-4

Estrabismo y ambliopía

El **estrabismo** es la falta de alineación de los ojos y constituye uno de los trastornos más habituales en la infancia, con una frecuencia de casi 4% de los niños menores de seis años de edad. Se caracteriza por la desviación de uno o ambos ojos hacia adentro (bizco), afuera (ojos divergentes), arriba o abajo. En algunos casos se combinan varias anomalías. El estrabismo recibe también los nombres de "bizco o estrábico". Este ocurre cuando las imágenes visuales no caen sobre los puntos retinianos correspondientes. Si las imágenes visuales llegan siempre a puntos no correspondientes en ambas retinas de un niño pequeño, una finalmente es suprimida (**escotoma por supresión**). Esta supresión constituye un fenómeno cortical, que no suele aparecer en los adultos. Es importante instituir el tratamiento antes de los seis años de edad puesto que si la supresión persiste, la pérdida de la agudeza visual en el ojo que genera la imagen suprimida se torna permanente.

En los niños en quienes la vista en un ojo es borrosa o distorsionada por un error de refracción, se observa una supresión similar con pérdida permanente de la agudeza visual. La pérdida visual en estos casos se denomina **ambliopía *ex anopsia*** término que se refiere a la pérdida de la agudeza visual que no es consecutiva a un trastorno orgánico del ojo. Por lo general, estos niños tienen un ojo débil con mala visión y un ojo sano con visión normal. Afecta a cerca de 3% de la población general. La ambliopía también se denomina "ojo flojo" y con frecuencia se acompaña de estrabismo.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La **atropina** (antagonista de receptores muscarínicos colinérgicos) y **mióticos** como el **yoduro de ecotiofato** se pueden aplicar en el ojo para corregir el estrabismo y la ambliopía. La atropina causa visión borrosa en el ojo sano para obligar a la persona a usar el ojo más débil. El "entrenamiento" de músculos extraoculares por medio del **tratamiento optométrico de la visión** también ha sido útil incluso en sujetos que tienen más de 17 años de edad.

Algunos tipos de estrabismo se pueden corregir por medio del acortamiento quirúrgico de algunos músculos oculares, con ejercicios de entrenamiento de los músculos oculares y mediante el uso de anteojos con prismas que inclinan los rayos luminosos lo suficiente como para compensar la posición anómala del globo ocular. No obstante, persisten las alteraciones leves de la **percepción de profundidad**. Se dice que las anomalías congénitas de los mecanismos de las trayectorias visuales provocan tanto estrabismo como defectos en la percepción de la profundidad. En los simios lactantes, el hecho de cubrir un ojo con un parche durante tres meses causa pérdida de las columnas de dominio ocular; la información proveniente del otro ojo abarca todas las células corticales y el ojo parchado se vuelve ciego desde el punto de vista funcional. En los niños con estrabismo, aparecen cambios similares.

divergencia de los rayos luminosos paralelos antes de chocar con el ojo.

El **astigmatismo** es un trastorno frecuente en el cual la curvatura de la córnea no es uniforme. Cuando la curvatura en un meridiano difiere de la de los demás, los rayos luminosos en ese meridiano son refractados hacia un foco distinto, de manera que parte de la imagen retiniana es borrosa. Cuando el cristalino se desalinea o la curvatura del cristalino es desigual el resultado es una anomalía similar, pero estos problemas son inusuales. Por lo general, el astigmatismo se corrige con anteojos cilíndricos, colocados de manera tal que igualan la refracción en todos los meridianos.

ACOMODACIÓN

Cuando el músculo ciliar se relaja, los rayos luminosos paralelos que chocan contra el ojo sano desde el punto de vista óptico (**emétrope**) viajan hasta un punto focal en la retina. Siempre y cuando se mantenga esta relajación, los rayos de los objetos que se encuentran a < 6 m del observador viajan hasta un punto focal ubicado por detrás de la retina y, por tanto, los objetos aparecen borrosos. El problema de llevar los rayos divergentes de objetos cercanos a un foco en la retina se puede eliminar al aumentar la distancia entre el cristalino y la retina o al incrementar la curvatura o el poder de refracción del cristalino. En los peces con esqueleto, la alteración se resuelve al aumentar la longitud del globo ocular, solución análoga a la manera como las imágenes de los objetos que se encuentran a menos de 6 m se enfocan en una cámara al alejar el lente de la película. En los mamíferos, este trastorno se suprime si se aumenta la curvatura del cristalino.

El proceso por el cual se incrementa la curvatura del cristalino se denomina **acomodación**. Durante el reposo, el cristalino permanece bajo tensión gracias a sus ligamentos. La sustancia del cristalino es maleable y su cápsula es elástica; por ello, este se mantiene aplanado. Cuando la mirada se dirige hacia un objeto cercano, el músculo ciliar se contrae. De este modo disminuye la distancia entre los bordes del cuerpo ciliar y se relajan los ligamentos del cristalino, de manera que este adquiere una forma más convexa **(fig. 9-13)**. El cambio es mayor en la superficie anterior del cristalino. En los individuos jóvenes, tal cambio en la forma agrega hasta 12 dioptrías al poder de refracción del ojo. La relajación de los ligamentos del cristalino gracias a la contracción del músculo ciliar es consecutiva en parte a la acción esfinteriforme de las fibras musculares circulares del cuerpo ciliar y, parcialmente, a la contracción de las fibras musculares longitudinales que se fijan en la porción anterior, cerca de la unión corneoesclerótica. Cuando estas fibras se contraen, tiran del cuerpo ciliar completo hacia adelante y adentro. Este movimiento acerca los bordes del músculo ciliar. En el **recuadro clínico 9-5** se describen los cambios que sufre la acomodación con la edad.

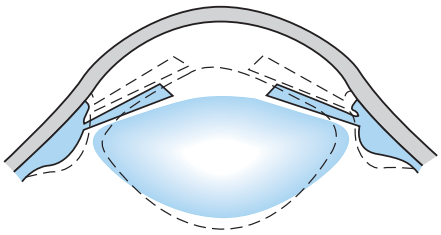


FIGURA 9-13 **Acomodación.** Las líneas sólidas representan la forma del cristalino, el iris y el cuerpo ciliar durante el reposo; las líneas punteadas representan su forma durante la acomodación. Cuando la mirada se dirige hacia un objeto cercano, los músculos ciliares se contraen. De esta manera, disminuye la distancia entre los bordes del cuerpo ciliar y se relajan los ligamentos del cristalino, con lo cual este adquiere una forma más convexa.

RECUADRO CLÍNICO 9-5

Acomodación y envejecimiento

La acomodación es un proceso activo que requiere de esfuerzo muscular y, por tanto, en ocasiones es cansado. De hecho, el músculo ciliar corresponde a uno de los músculos que más se utilizan en el cuerpo. El grado con el cual puede aumentarse la curvatura del cristalino es limitado y los rayos luminosos provenientes de un objeto situado muy cerca de la persona no pueden llegar hasta un foco de la retina, incluso haciendo el mayor esfuerzo. El punto más cercano al ojo al que es posible llevar un objeto cuando se enfoca por medio de acomodación, se denomina **punto de visión próxima**. El punto cercano se aleja con los años, al principio lentamente y luego con rapidez, de 9 cm a los 10 años de edad y a casi 83 cm a los 60 años de vida. La causa principal de este alejamiento es el endurecimiento del cristalino, con pérdida resultante de la acomodación consecutiva a una reducción constante en el grado con el cual puede aumentarse la curvatura del cristalino. Cuando una persona sana alcanza los 40 o 45 años de edad, ha perdido suficiente acomodación como para dificultar la lectura y los trabajos de cerca. Este trastorno se conoce como **presbicia** y se corrige usando anteojos con lentes convexas.

Además de la acomodación, los ejes visuales convergen y la pupila se contrae cuando la persona observa un objeto cercano. Esta respuesta en tres partes (acomodación, convergencia de los ejes visuales y constricción pupilar) se llama **respuesta de la visión próxima**.

REFLEJOS PUPILARES A LA LUZ

Cuando la luz se dirige hacia un ojo, la pupila se contrae (**respuesta directa a la luz**). La pupila del otro ojo también se contrae (**reflejo luminoso consensual**). Las fibras del nervio óptico en las que viajan los impulsos que provocan estas reacciones pupilares abandonan los nervios ópticos cerca de los cuerpos geniculados laterales. En cada lado, penetran al mesencéfalo a través del brazo del colículo superior y terminan en el núcleo pretectal. A partir del núcleo, las fibras nerviosas establecen proyecciones hasta los **núcleos de Edinger-Westphal** ipsolateral y contralateral que contienen neuronas parasimpáticas preganglionares dentro del **tercer par craneal** o **nervio motor ocular común**. Las neuronas mencionadas terminan en el ganglio ciliar y de aquí establecen proyecciones los nervios posganglionares hasta el músculo ciliar. Esta vía se encuentra dorsal a la vía de la respuesta cercana. Por tanto, en ocasiones, la respuesta luminosa se pierde; en cambio, la respuesta a la acomodación permanece íntegra (**pupila de Argyll Robertson**). Una causa de esta anomalía es la sífilis del sistema nervioso central, pero la pupila de Argyll

Robertson también se observa en otras enfermedades que provocan lesiones selectivas en el mesencéfalo.

RESPUESTAS EN LAS VÍAS VISUALES Y LA CORTEZA

VÍAS NERVIOSAS

Los axones de las neuronas ganglionares se dirigen en sentido caudal dentro del nervio óptico y la **cintilla óptica** para terminar en el **cuerpo geniculado lateral** en el tálamo **(fig. 9-14)**. Las fibras que provienen de cada mitad nasal de la retina establecen decusación en el **quiasma óptico**. En el cuerpo geniculado las fibras de la mitad nasal de la retina y la mitad temporal de la otra establecen sinapsis en las células cuyos axones forman el **fascículo geniculocalcarino**, mismo que pasa hasta el lóbulo occipital de la corteza cerebral. En la siguiente sección se revisan los efectos de lesiones en las vías mencionadas, en la función visual.

Algunos axones de neuronas ganglionares no pasan por el núcleo geniculado lateral (LGN, *lateral geniculate nucleous*) para establecer proyecciones directas en el área pretectal; esta vía media el reflejo fotomotor de la pupila y los movimientos oculares. La corteza frontal también interviene en los movimientos de los ojos y en particular en los movimientos finos. Los **campos frontales** de ambos lados en esta parte de la corteza se ocupan del control de las sacudidas oculares y un área exactamente por delante de dichos campos se ocupa de las vergencias y la respuesta de la visión próxima.

Se han realizado investigaciones en monos y en seres humanos por medio de tomografía de emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) y otras técnicas imagenológicas, las áreas cerebrales activadas por los estímulos visuales. La activación se produce no solo en el lóbulo occipital, sino también en partes de la corteza temporal inferior y la parietal posteroinferior, zonas del lóbulo frontal y la amígdala. Las estructuras subcorticales activadas además del cuerpo geniculado lateral incluyen el tubérculo cuadrigémino anterior, el pulvinar, el núcleo caudado, el putamen y el claustro.

Los axones de las células ganglionares retinianas proyectan una representación espacial detallada de la retina en el cuerpo geniculado lateral. Cada cuerpo geniculado contiene seis capas definidas **(fig. 9-15)**. Las capas tres a seis poseen células pequeñas y se denominan parvocelulares, mientras las capa uno y dos tienen células

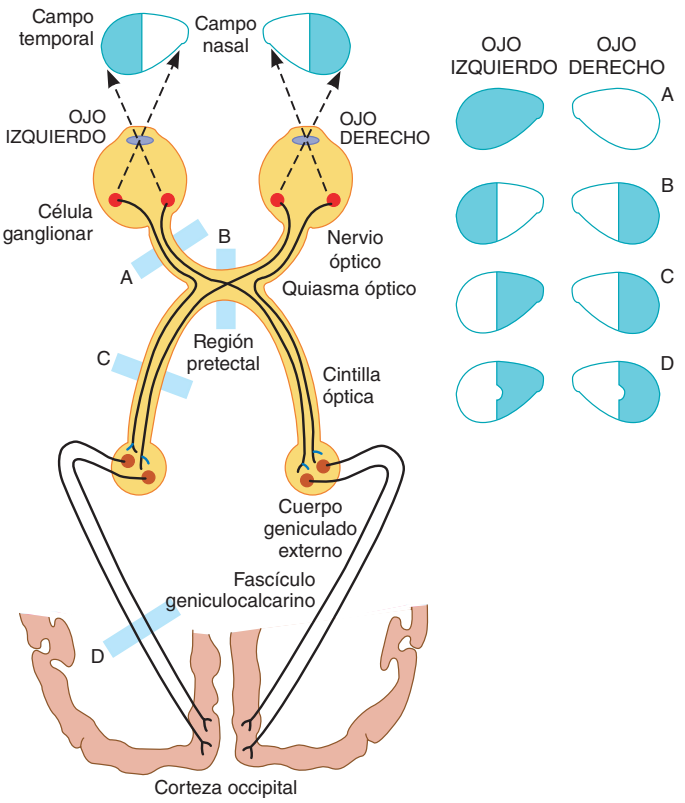


FIGURA 9-14 **Vías visuales.** El corte de las vías en los sitios indicados por letras causa defectos campimétricos que se señalan en los esquemas de la derecha. Las fibras de la mitad nasal de cada retina presentan decusación en el quiasma óptico, de modo que las fibras en los fascículos ópticos son las que provienen de la mitad temporal de una retina y de la mitad nasal de la otra. La lesión que seccione un nervio óptico causa ceguera en él (A). La lesión en una cintilla óptica ocasiona ceguera en la mitad del campo visual (C) y recibe el nombre de hemianopsia homónima (ambas están en el mismo lado de los dos campos visuales) (hemianopsia). Las lesiones situadas en el quiasma óptico destruyen fibras que provienen de las dos hemirretinas nasales y ocasionan una hemianopsia heterónima (lados contrarios de los campos visuales) (B). Las lesiones occipitales pueden dejar indemnes las fibras que provienen de la mácula (como ocurre en D) porque en el cerebro hay separación de las fibras en cuestión de las otras encargadas de la visión.

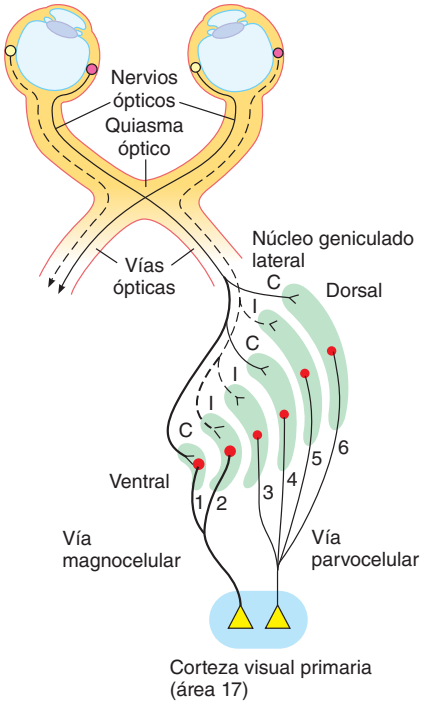


FIGURA 9-15 Proyecciones de las células ganglionares desde la hemirretina derecha de cada ojo, hasta el cuerpo geniculado lateral derecho y desde este núcleo hasta la corteza visual primaria derecha. Nótense las seis capas del cuerpo geniculado. Las células ganglionares P se proyectan hasta las capas 3-6 y las células ganglionares M se proyectan hasta las capas 1 y 2. El ojo ipsolateral (I) y contralateral (C) se proyectan hacia capas alternas. No se muestran las células del área interlaminar, que se proyectan a través de un componente distinto desde la vía P hasta las burbujas de la corteza visual. (Modificado con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editores]: *Principles of Neurol Science*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

grandes y se llaman magnocelulares. A cada lado, las capas uno, cuatro y seis reciben información del ojo contralateral, mientras que las capas dos, tres y cinco obtienen información del ojo ipsolateral. En cada capa existe una representación precisa punto por punto de la retina y las seis capas se encuentran registradas, de manera que a lo largo de una línea perpendicular a las capas, los campos receptores de las células en cada capa son casi idénticos. Vale la pena subrayar que solo 10 a 20% de la información que llega al núcleo geniculado lateral proviene de la retina. También se recibe información importante de la corteza visual y otras regiones encefálicas. Se ha demostrado que la vía de retroalimentación de la corteza visual participa en la transformación visual en cuanto a percepción de la orientación y el movimiento.

Se conocen varios tipos de neuronas ganglionares retinianas que incluyen las grandes (células magno o M) que refuerzan las respuestas de diferentes tipos de conos y que se encargan del movimiento y la estereopsia. El otro tipo son las neuronas ganglionares pequeñas (células enanas o P) que "restan" estímulos de entrada de un tipo de conos, del estímulo de entrada de otro y se relacionan con funciones como color, textura y forma. Las neuronas ganglionares M establecen proyecciones en la zona magnocelular del núcleo geniculado lateral, en tanto que las del ganglio P lo hacen con la zona parvocelular. A partir de LGN, una vía magnocelular y otra parvocelular se proyectan en la corteza visual. La primera, de las capas 1 y 2 transporta señales para detección de movimiento, profundidad y destellos brillantes y rápidos. La segunda o parvocelular, proviene de las capas 3-6, transporta señales de la visión de color, textura, forma y detalle fino. Las neuronas ganglionares biestratificadas de campo pequeño pudieran participar en la visión de color y transportar los estímulos de longitud de onda cortos (azul) en las zonas intralaminares del LGN.

Las células de la región interlaminar del núcleo geniculado lateral también reciben información de las células ganglionares P, quizá por medio de las dendritas de las células interlaminares que penetran a las capas parvocelulares. Se proyectan a través de un componente distinto de la vía P hasta la corteza visual.

CONSECUENCIAS DE LAS LESIONES EN LAS VÍAS ÓPTICAS

Las lesiones situadas en estas vías se pueden ubicar con gran precisión gracias a los efectos que provocan en los campos visuales.

Las fibras de la mitad nasal de cada retina se entrecruzan en el quiasma óptico, de manera que las fibras de las vías ópticas corresponden a las de la mitad temporal de una retina y la mitad nasal de la otra. En otras palabras, cada vía óptica abarca la mitad del campo visual. Por tanto, la lesión que interrumpe un nervio óptico provoca ceguera en ese ojo, pero una lesión en una vía óptica causa ceguera en la mitad del campo visual (fig. 9-14). Esta anomalía se clasifica como **hemianopsia** (ceguera de la mitad) **homónima** (del mismo lado en ambos campos visuales). Las lesiones del quiasma óptico, como tumores hipofisiarios que salen de la silla turca, destruyen las fibras de ambas porciones nasales de las retinas, con generación de **hemianopsia heterónima** (lado opuesto de los campos visuales). Dado que las fibras de las máculas se ubican en la parte posterior del quiasma óptico, aparecen escotomas hemianópticos antes de perder por completo la vista en ambas hemirretinas. Las demás alteraciones de los campos visuales se subclasifican en bitemporales, binasales, derechas o izquierdas.

Las fibras del nervio óptico de los cuadrantes retinianos superiores que abarcan la vista de la mitad inferior del campo visual, terminan en la mitad medial del cuerpo geniculado lateral, mientras que las fibras de los cuadrantes retinianos inferiores finalizan en la mitad lateral. Las fibras geniculocalcarinas de la mitad medial del cuerpo geniculado lateral terminan en el labio superior de la cisura calcarina y las de la mitad lateral lo hacen en el labio inferior. Además, las fibras del cuerpo geniculado lateral que abarcan la visión macular, se separan de aquellas que abarcan la visión periférica y finalizan en un punto más posterior en los labios de la cisura calcarina **(fig. 9-16)**. Gracias a esta disposición anatómica, las lesiones del lóbulo occipital, producen anomalías en cuadrantes en los campos visuales (cuadrante superior e inferior de cada mitad de los campos visuales).

Asimismo en las lesiones occipitales, es frecuente la pérdida de la visión periférica con **visión macular intacta** (fig. 9-14), puesto que la representación macular es independiente de la de los campos visuales y muy grande en relación con la de los campos periféricos.

Por tanto, las lesiones occipitales se deben extender de manera considerable para destruir la visión tanto macular como periférica.

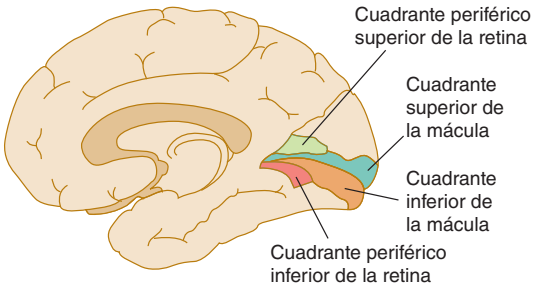


FIGURA 9-16 Proyección medial del hemisferio cerebral derecho humano que muestra la proyección de la retina en la corteza visual primaria (área de Brodmann 17, también conocida como V1) en la corteza occipital alrededor de la cisura calcarina. Las fibras geniculocalcarinas de la mitad medial del ganglio geniculado lateral terminan en el labio superior de la cisura calcarina y las de la mitad lateral finalizan en el labio inferior. Además, las fibras del cuerpo geniculado lateral donde se realiza el relevo de la visión macular, separa a las que realizan el relevo de la visión periférica y terminan en una zona más posterior en los labios de la cisura calcarina.

En el ser humano, la destrucción bilateral de la corteza occipital provoca ceguera subjetiva. Sin embargo, se acompaña de **vista ciega** apreciable, esto es, de respuestas residuales a los estímulos visuales aunque no lleguen a la conciencia. Por ejemplo, cuando se pide a estos individuos que adivinen la ubicación de un estímulo durante la perimetría, responden con mucha mayor precisión de lo que puede explicarse por el azar. También discriminan de manera considerable el movimiento, el parpadeo, la orientación e incluso el color. Es posible generar un sesgo similar de las respuestas por medio del estímulo de áreas ciegas en los pacientes con hemianopsia por lesiones de la corteza visual.

Las fibras de la región pretectal que abarcan la contracción pupilar refleja al iluminar el ojo, abandonan las vías ópticas cerca de los cuerpos geniculados. De esta manera, la ceguera con conservación del reflejo luminoso pupilar suele ser consecutiva a lesiones bilaterales por detrás de la vía óptica.

CORTEZA VISUAL PRIMARIA

El área receptora visual primaria (**corteza visual primaria**; conocida también como V1) está situada predominantemente a los lados de la cisura calcarina (fig. 9-16). En una representación espacial detallada de la retina en el cuerpo geniculado lateral, este último proyecta una representación similar punto por punto en la corteza visual primaria. En la corteza visual, cada fibra que llega se relaciona con numerosas células nerviosas. Al igual que el resto de la neocorteza, la corteza visual posee seis capas. Los axones del núcleo geniculado lateral que forman la trayectoria magnocelular, llegan hasta la capa cuatro, de manera específica hasta su porción más profunda, que es la capa 4C. Muchos de los axones que forman la trayectoria parvocelular también terminan en dicha capa. Sin embargo, los axones de la región interlaminar alcanzan las capas dos y tres.

Las capas dos y tres de la corteza contienen conglomerados de células de 0.2 mm de diámetro que, a diferencia de las células vecinas, contienen una gran concentración de la enzima mitocondrial citocromoxidasa. Estos conglomerados se denominan **burbujas**. Se disponen en forma de mosaico en la corteza visual y participan en la visión cromática. Sin embargo, la vía parvocelular también transporta información oponente cromática a la porción profunda de la capa cuatro.

Al igual que las células ganglionares, las neuronas geniculadas laterales y las neuronas de la capa cuatro de la corteza visual responden a los estímulos en sus campos receptivos con centros de encendido y un entorno inhibidor, o con centros de apagado y un entorno excitador. Una barra de luz que cubre el centro constituye un estímulo eficaz, puesto que estimula todo el centro y muy poco entorno. No obstante, la barra carece de orientación predilecta y, como estímulo, es igual de útil en cualquier ángulo.

Las respuestas de las neuronas en otras capas de la corteza visual son muy distintas. Las llamadas **células simples** reaccionan a barras de luz, líneas o márgenes, pero solo cuando tienen una orientación específica. Si, por ejemplo, una barra de luz es rotada hasta 10 grados de la orientación predilecta, por lo general disminuye la velocidad con que descarga la célula simple y si el estímulo se rota mucho más, la respuesta desaparece. También hay **células complejas**, las cuales son similares a las células simples en el sentido de que necesitan una orientación predilecta del estímulo lineal, pero se encuentran menos sujetas a la ubicación del estímulo en el campo visual que las células simples y las células de la capa cuatro. A menudo, estas responden al máximo cuando el estímulo lineal se desplaza en sentido lateral sin cambiar su orientación. Probablemente reciben la aportación de las células simples.

La corteza visual, al igual que la corteza somatosensitiva, se halla dispuesta en forma de columnas verticales que participan en la orientación (**columnas correspondientes a la orientación**). Cada una mide alrededor de 1 mm de diámetro. No obstante, las preferencias de orientación de las columnas vecinas difieren de manera sistemática; al moverse de una columna a otra en la corteza, se generan cambios secuenciales en la preferencia de orientación de 5 a 10 grados. Así, es probable que para cada campo receptivo de las células ganglionares en el campo visual, exista un grupo de columnas en una zona pequeña de la corteza visual que representan las posibles orientaciones predilectas a intervalos pequeños de los 360 grados. Las células tanto simples como complejas se denominan **detectores de características**, puesto que responden a algunas características del estímulo y las analizan. También se conocen tales detectores en las áreas corticales para otras modalidades sensitivas.

Es posible elaborar un mapa de las columnas correspondientes a la orientación con la ayuda de 2-desoxiglucosa radiactiva. La captación de este derivado de la glucosa es directamente proporcional a la actividad de las neuronas. Cuando se utiliza esta técnica en animales expuestos a estímulos de orientación visual uniforme, como líneas verticales, el cerebro muestra una disposición sorprendente de columnas de orientación curvas e intrincadas pero espaciadas de modo uniforme, sobre un área grande de la corteza visual.

Otra característica de la corteza visual es la presencia de **columnas correspondientes al dominio ocular**. Las células geniculadas y las células de la capa cuatro, reciben información de un solo ojo y las células de dicha capa alternan con las células que reciben información del otro ojo. Cuando se inyecta una gran cantidad del aminoácido radiactivo en el ojo, este es incorporado en proteínas y transportado por la circulación axoplásmica hasta las terminales de las células ganglionares, a través de las sinapsis geniculadas y a lo largo de las fibras geniculocalcarinas hasta la corteza visual. En la capa cuatro, las terminaciones marcadas del ojo inyectado se alter-

nan con las terminaciones no marcadas del ojo que no ha sido inyectado. El resultado, si se observa desde arriba, es un patrón vívido de franjas que cubre gran parte de la corteza visual (fig. 9-17) y se encuentra separado e independiente de la cuadrícula de columnas correspondientes a la orientación.

Alrededor de 50% de las células simples y complejas recibe información de ambos ojos. Estos datos son idénticos en cuanto a la porción del campo visual que participa y la orientación predilecta. Sin embargo, difieren respecto de su fuerza, de manera que entre las células hacia las que se dirige la información completa del ojo ipsolateral o contralateral, existe una gama de células en las cuales repercuten ambos ojos en diversos grados.

Por consiguiente, la corteza visual primaria separa la información cromática de las formas y los movimientos, combina la información proveniente de ambos ojos y convierte el mundo visual en segmentos de líneas cortas con diversas orientaciones.

OTRAS ÁREAS CORTICALES QUE INTERVIENEN EN LA VISTA

Como se mencionó, la corteza visual primaria (V1) se proyecta hacia numerosas partes de los lóbulos occipitales y otras regiones del cerebro. Estas a menudo se identifican con números (V2, V3, etc.) o con letras (LO, MT, etc.). En la **figura 9-17**, se muestra la distribución de algunas de estas en el cerebro del ser humano y sus supuestas funciones se enumeran en el **cuadro 9-1**. Se han realizado estudios de estas áreas en monos entrenados para llevar a cabo diversas tareas, en los cuales se colocan más tarde microelectrodos implantables. Además, la CT por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional han permitido efectuar experimentos muy especializados del sentido de la vista y otras funciones visuales corticales en seres humanos sanos despiertos. Las proyecciones visuales de V1 se dividen en una **vía dorsal** o **parietal**, que interviene principalmente en el movimiento y otra vía **ventral** o **temporal**, que participa en la forma y el reconocimiento de las formas y los rostros. Además, son importantes las conexiones con las áreas sensitivas. Por ejemplo, en la corteza occipital, las respuestas visuales a un objeto son mejores si el objeto se toca al mismo tiempo. Existen muchas otras conexiones pertinentes a otros sistemas.

Los párrafos previos indican que la transformación de la información visual sucede a lo largo de varias vías. De una manera que todavía no se conoce bien, finalmente la información se reúne en lo que se experimenta como un examen visual consciente.

CUADRO 9-1 Funciones de las áreas de proyección visual en el cerebro humano

V1	Corteza visual primaria; recibe información del núcleo geniculado lateral, empieza la transformación desde el punto de vista de la orientación, los márgenes, etc.
V2, V3, VP	Continúa la transformación, campos visuales más grandes
V3A	Movimiento
V4	Detección de la forma, color y textura de un objeto
MT/V5	Procesa la dirección del movimiento
V6	Puede detectar la dirección y velocidad del movimiento corporal
LO	Reconocimiento de formas
V7	Representación de los cuadrantes superiores e inferiores del campo visual
V8	Visión cromática

LO, lateral occipital; MT medial temporal; VP, ventral parietal.

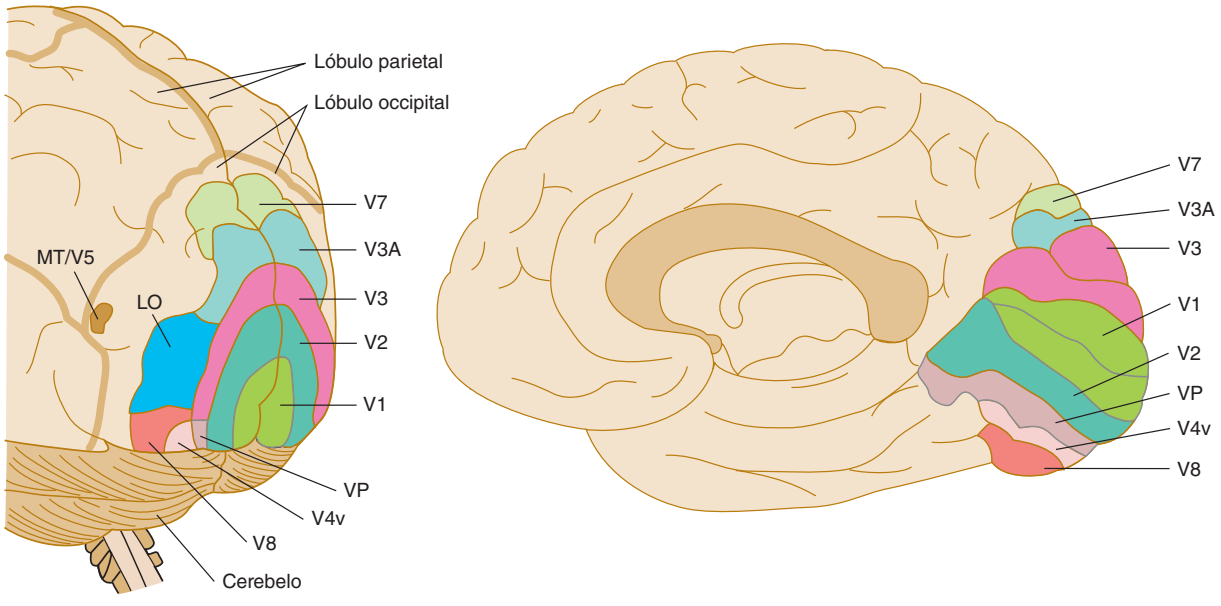


FIGURA 9-17 Algunas de las áreas principales en las cuales se proyecta la corteza visual primaria (V1) en el cerebro humano. Caras lateral y medial; LO, occipital lateral; MT, temporal medial; VP, parietal ventral. Véase también el cuadro 9-1. (Modificado con autorización de Logothetis N: Vision: A window on consciousness. Sci Am (Nov) 1999; 281(5):69-75.)

VISIÓN CROMÁTICA

Los colores tienen tres atributos: **matiz**, **intensidad** y **saturación** (grado de dilución de un color por una luz blanca). Todo color posee un **color complementario** que, cuando se mezcla correctamente con él, produce sensación de blanco. El negro es la sensación originada por la ausencia de luz, pero probablemente es una sensación positiva puesto que el ojo ciego no "ve negro" sino que "ve nada".

Otra observación de gran importancia es demostrar que la percepción del color blanco, cualquier color del espectro e incluso el color fuera del espectro morado, pueden ser producidos al mezclar diversas proporciones de luz roja (longitud de onda de 723 a 647 nm), luz verde (575 a 492 nm) y luz azul (492 a 450 nm). Por consiguiente, los colores rojo, verde y azul se denominan **colores primarios**. Otro punto importante es que el color percibido depende en parte del color de los demás objetos ubicados en el campo visual. Por ejemplo, un objeto rojo, se ve rojo si el campo se ilumina con luz verde o azul, pero será de color rosa pálido o blanco si el campo se ilumina con luz roja. En el **recuadro clínico 9-6** se describen las cromatopsias.

MECANISMOS RETINIANOS

La **teoría de Toung-Helmholtz** de la visión cromática en el ser humano, postula que existen tres tipos de conos y cada uno contiene un fotopigmento distinto que es más sensible a uno de los tres colores primarios; por tanto, la sensación de cualquier color depende de la frecuencia relativa de impulsos provenientes de cada uno de estos sistemas de conos. Ya se ha corroborado que esta teoría es correcta al identificar y clasificar desde el punto de vista químico los tres pigmentos **(fig. 9-18)**. Un pigmento (el sensible al azul o de onda corta) absorbe la cantidad máxima de luz en la porción azul-violeta del espectro. Otro (el sensible al verde o de onda mediana) absorbe más luz en el espectro verde. El tercero (sensible al rojo o de onda larga) absorbe más luz en el rango amarillo. Los colores primarios son azul, verde y rojo pero los conos con mayor sensibilidad en la parte amarilla del espectro son lo suficientemente sensibles en la porción roja como para responder a la luz roja a un umbral menor que el verde. Esto es todo lo que necesita la teoría de Young-Helmholtz.

El gen de la rodopsina humana se ubica en el cromosoma 3 y el gen del pigmento sensible al azul de cono S se encuentra en el cromosoma 7. Los otros dos pigmentos de conos son codificados con genes dispuestos en hilera en el brazo q del cromosoma X. Los pigmentos M sensibles al verde y aquellos L sensibles al rojo tienen una estructura similar; sus opsinas muestran una homología de 96% en sus secuencias de aminoácidos, mientras que cada uno de estos pigmentos posee una homología de solo 43% con la opsina del pigmento sensible al azul y las tres tienen una homología de 41% con la rodopsina. Muchos mamíferos manifiestan **discromatopsia**; esto es, solo poseen dos pigmentos de conos, uno de onda corta y otro de onda larga. Los monos del Viejo Mundo, los simios y los seres humanos manifiestan **tricromatopsia**, con pigmentos de onda mediana y larga (probablemente gracias a que se produjo una duplicación del gen ancestral de onda larga seguida de divergencia).

RECUADRO CLÍNICO 9-6

Daltonismo

La prueba más habitual para el **daltonismo** utiliza las **gráficas de Ishihara**, que son placas que contienen figuras a manera de manchas de color sobre un fondo de otras manchas de colores con forma similar. Las figuras se elaboran intencionalmente tomando como base los colores que son similares a los del fondo para el daltónico. Algunos sujetos con daltonismo son incapaces de distinguir ciertos colores, mientras que otros padecen un daltonismo débil. Los prefijos "prot, deuter y trit" se refieren a anomalías en los sistemas de los conos verdes, rojos y azules, respectivamente. Las personas con una visión cromática normal se denominan **tricrómatas**. Los **dicrómatas** son individuos que poseen solo dos sistemas de conos; manifiestan protanopsia, deuteranopsia o tritanopsia. Los **monocrómatas** poseen solo un sistema de conos. Los dicrómatas equilibran su espectro de color al mezclar únicamente dos colores primarios y los monocrómatas lo hacen variando la intensidad de uno solo. El daltonismo es una anomalía hereditaria que afecta a 8% de los varones y 0.4% de las mujeres en la población caucásica. La tritanopsia es inusual y no tiene predilección por algún género. No obstante, alrededor de 2% de los varones daltónicos es dicrómata con protanopsia o deuteranopsia y cerca de 6% es tricrómata anómalo, donde el pigmento sensible al rojo o al verde cambia en su sensibilidad espectral. Tales alteraciones se heredan como características recesivas y ligadas al cromosoma X. Un varón es daltónico si el cromosoma X posee el gen anómalo. Las mujeres presentan esta enfermedad únicamente cuando ambos cromosomas X contienen el gen alterado. Sin embargo, las hijas de un varón con daltonismo ligado a X son portadoras del trastorno y transmitirán la anomalía a 50% de sus hijos. Por consiguiente, el daltonismo ligado a X salta generaciones y aparece en los varones cada segunda generación. También existe daltonismo en los individuos con lesiones del área V8 de la corteza visual, puesto que esta región participa de manera singular en la visión cromática del ser humano. Esta deficiencia se denomina **acromatopsia**. Algunos individuos que consumen sildenafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil, manifiestan discromatopsia débil y transitoria al color azul-verde como efecto colateral puesto que el fármaco inhibe la forma tanto retiniana como peniana de la fosfodiesterasa.

En el ser humano, se conocen variaciones en el pigmento rojo de onda larga. Se sabe desde hace tiempo que las respuestas al **ajuste de Rayleigh**, las cantidades de luz roja y verde que un individuo mezcla para igualar un naranja monocromático, son bimodales. Esto se correlaciona con la evidencia reciente de que 62% de los individuos sin problemas cromáticos poseen serina en el sitio 180 de su opsina de cono de onda larga, mientras que 38% tiene alanina. La curva de absorción de los sujetos con serina en la posición 180 alcanza su punto máximo a 556.7 nm y son más sensibles a la luz roja, mientras que la curva de absorción de los individuos con alanina en la posición 180 llega a su punto máximo a 552.4 nm.

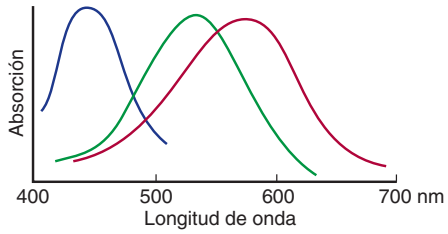


FIGURA 9-18 Espectro de absorción de los tres pigmentos de los conos en la retina humana. El pigmento S alcanza su punto máximo a 440 nm y percibe el azul; el pigmento M llega a su punto máximo a 535 nm y percibe el verde. El pigmento L alcanza su punto máximo en la porción amarilla del espectro a 565 nm, pero su espectro se extiende hasta las longitudes de onda de la percepción del rojo.

MECANISMOS NERVIOSOS

El color es mediado por las células ganglionares que restan o agregan información de un tipo de cono a los datos de otro tipo. La transformación en las células ganglionares y el núcleo geniculado lateral, genera impulsos que pasan por los tres tipos de vías nerviosas que se proyectan hacia V1: una vía rojo-verde señala diferencias entre las respuestas de los conos L y M; una vía azul-amarilla hace lo mismo entre el cono S y la suma de las respuestas de los conos L y M y una vía de luminancia indica la suma de las respuesta de los conos L y M. Estas trayectorias se proyectan hasta las burbujas y la porción profunda de la capa 4C de V1. A partir de las burbujas y la capa cuatro, la información cromática se proyecta hacia V8. Sin embargo, no se sabe cómo V8 convierte la información cromática en sensación cromática.

OTROS ASPECTOS DE LA FUNCIÓN VISUAL

ADAPTACIÓN A LA OSCURIDAD

Cuando una persona pasa un tiempo considerable en un entorno luminoso y luego se traslada a un ambiente semioscuro, las retinas se tornan lentamente más sensibles a la luz conforme el individuo se "acostumbra a la oscuridad". Este decremento del umbral visual se conoce como **adaptación a la oscuridad**. Alcanza su punto máximo en casi 20 min, si bien desciende un poco más en periodos más prolongados. Por otro lado, al pasar de manera repentina de un entorno semioscuro a otro iluminado, la luz se percibe intensa y demasiado brillante hasta que los ojos se adaptan a la mayor iluminación y el umbral visual aumenta. Esta adaptación se produce a lo largo de unos 5 min y se llama **adaptación a la luz**, aunque hablando de modo estricto, corresponde solo a la desaparición de la adaptación a la oscuridad.

La respuesta de la adaptación a la oscuridad tiene dos componentes. La primera reducción del umbral visual, que es rápida pero pequeña, es consecutiva a la adaptación de los conos a la oscuridad, puesto que cuando solo se prueba la fóvea o la región sin bastones de la retina, el descenso se detiene. En las áreas periféricas de la retina, el decremento continúa como resultado de la adaptación de los bastones. El cambio total en el umbral entre el ojo adaptado a la luz y el ojo adaptado a la oscuridad total es enorme. Los radiólogos, los pilotos de aeronaves y otras personas que necesitan gran sensibilidad visual en la oscuridad, pueden evitar la espera de 20 min en la oscuridad hasta acostumbrarse, al usar gafas rojas mientras se encuentran en un entorno iluminado. Las longitudes de onda luminosas en el extremo rojo del espectro estimulan ligeramente los bastones, mientras permiten a los conos funcionar bastante bien. Por tanto, un individuo con anteojos rojos, puede ver en la luz brillante durante el lapso que tardan los bastones en acostumbrarse a la oscuridad.

El tiempo necesario para la adaptación a la oscuridad depende de modo parcial del tiempo indispensable para llenar los depósitos de rodopsina; en la luz brillante, gran parte del pigmento se desintegra de manera continua y se necesita algún tiempo en la oscuridad para que se acumule la cantidad necesaria para una función óptima de los bastones. No obstante, la adaptación a la oscuridad también se produce en los conos e indudablemente participan otros factores.

FRECUENCIA CRÍTICA DE FUSIÓN

La habilidad de resolución temporal del ojo se mide por medio de la **frecuencia crítica de fusión** (**CFF**, ***critical fusion frequency***), que se refiere a la velocidad máxima a la cual puede repetirse un estímulo intermitente sin percibirse como continuo. Los estímulos con mayor frecuencia en comparación con la frecuencia crítica de fusión, se perciben como estímulos continuos. Las películas cinematográficas se mueven porque los cuadros aparecen a una frecuencia mayor que la frecuencia crítica de fusión y la película parpadea cuando el proyector es más lento.

CAMPOS VISUALES Y VISIÓN BINOCULAR

El campo visual de cada ojo es el fragmento del mundo exterior que puede ver ese ojo. Desde el punto de vista teórico, aquél debe ser circular, pero en realidad se halla dividido en su porción medial por la nariz y, en su parte superior, por el techo de la órbita **(fig. 9-19)**. En el diagnóstico neurológico, es importante dibujar un mapa de los campos visuales. Para realizar el mapa de las áreas periféricas de los campos visuales, se utiliza un instrumento llamado **perímetro** y el procedimiento se denomina **perimetría**. Se cubre un ojo mientras el otro se fija en un punto central. A continuación, se mueve un objeto pequeño hacia este punto central a lo largo de ciertos meridianos y se anota el sitio donde el individuo ve por primera vez el objeto en grados de arco, alejándose del punto central (fig. 9-19). El mapa de los campos visuales centrales se elabora con una **pantalla tangente**, de fieltro negro; a través de esta última, se desplaza un objeto blanco. De esta manera es posible delimitar el punto ciego y los **escotomas objetivos** (puntos ciegos por enfermedades), al indicar los sitios donde el objeto aparece y desaparece.

La zona central de los campos visuales de ambos ojos coincide; por ello, cualquier objeto en esta área del campo visual se observa con **visión binocular**. Los impulsos formados en ambas retinas por los rayos luminosos provenientes de un objeto, se fusionan a nivel cortical hasta formar una sola imagen (**fusión**). Los puntos de la retina donde debe caer la imagen de un objeto para que se vea

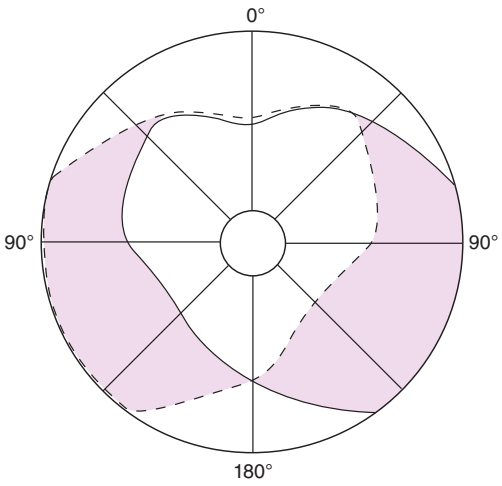


FIGURA 9-19 Campos visuales monocular y binocular. La línea punteada encierra al campo visual del ojo izquierdo; la línea sólida, la del ojo derecho. El área común (zona clara con forma de corazón en el centro) se observa con visión binocular. Las áreas de color se muestran con visión monocular.

de manera binocular como un solo objeto, se denominan **puntos correspondientes**. Si un ojo se desplaza con delicadeza fuera de la línea mientras observa fijamente un objeto ubicado en el centro del campo visual, se produce visión doble (**diplopía**).

La imagen en la retina del ojo desplazado ya no cabe en el punto correspondiente. Cuando las imágenes visuales no caben en los puntos correspondientes de la retina, se genera estrabismo (recuadro clínico 9-4).

La visión binocular tiene una función muy importante en la percepción de la profundidad. No obstante, dicha percepción también posee numerosos componentes monoculares, como el tamaño relativo de los objetos, el grado de inclinación con el que se observan, sus sombras y, para los objetos en movimiento, su traslación en relación con otro (***paralaje de movimiento***).

MOVIMIENTOS OCULARES

El ojo se mueve dentro de la órbita por la acción de seis músculos extraoculares inervados por los pares craneales tercero (motor ocular común), cuarto (patético) o sexto (motor ocular externo). La figura 9-20 señala los movimientos producidos por los seis pares de músculos. Los músculos oblicuos jalan en dirección a la línea media, por lo que sus acciones varían según la posición del ojo. Cuando este último gira en sentido nasal, el músculo oblicuo inferior lo eleva y el superior lo deprime. Si gira en sentido lateral, el músculo recto superior lo eleva y el recto inferior lo deprime.

Gran parte del campo visual es binocular; por ello, se necesita gran coordinación de los movimientos de ambos ojos para que las imágenes caigan en todo momento en los puntos correspondientes de ambas retinas, lo cual evita la diplopía.

Hay cuatro tipos de movimientos oculares, cada uno regulado por un sistema nervioso distinto pero compartiendo la misma vía final común: las neuronas motoras que inervan a los músculos oculares externos. Las **sacudidas oculares** son pequeños movimientos "saccádicos" entrecortados y repentinos que ocurren cuando la mirada cambia de un objeto a otro. Trasladan nuevos objetos de interés hacia la fóvea y reducen la adaptación en la vía visual que ocurriría si la mirada permaneciera fija en un solo objeto durante un periodo prolongado. Los **movimientos de persecución visual** son

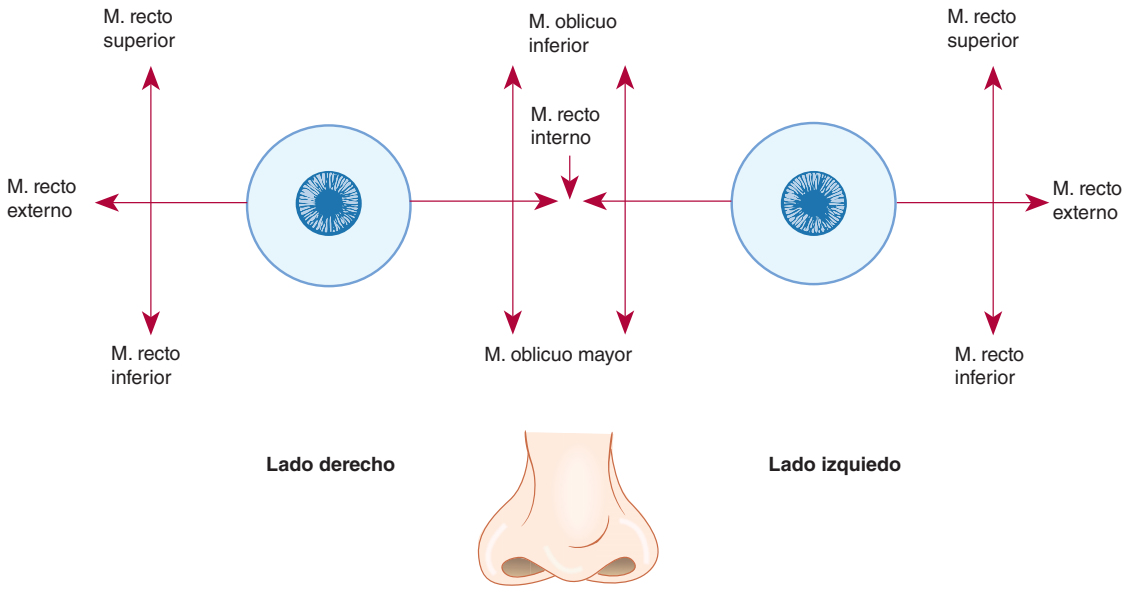


FIGURA 9-20 Esquema de las acciones de los músculos extraoculares. El ojo es llevado en aducción por acción del recto interno y abducción, por el recto externo. El ojo en aducción es elevado por el oblicuo menor y deprimido o "descendido" por el oblicuo mayor; el ojo en abducción es elevado por el recto superior y "deprimido" por el recto inferior. (Reproducido con autorización de Waxman SG: *Clinical Neuroanatomy*, 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2010.)

los de rastreo; estos se producen cuando los ojos siguen un objeto que se mueve.

Los **movimientos vestibulares** corresponden a ajustes generados en respuesta a los estímulos iniciados en los conductos semicirculares y mantienen la vista fija conforme la cabeza se mueve. Los **movimientos de convergencia** acercan los ejes visuales al centrar la atención en un objeto cercano. Es clara la similitud entre un sistema de rastreo elaborado por el ser humano en una plataforma inestable, como un barco: las sacudidas oculares buscan objetivos visuales; los de búsqueda los siguen conforme se desplazan y los movimientos vestibulares estabilizan el dispositivo de rastreo mientras se desplaza la plataforma donde se coloca el dispositivo (esto es, la cabeza). En los primates, estos movimientos oculares dependen de una corteza visual íntegra. Las sacudidas oculares se programan en la corteza frontal y los colículos superiores y los movimientos de búsqueda, en el cerebelo.

COLÍCULOS SUPERIORES

Estos regulan las sacudidas oculares y son inervados por fibras M de la retina. Reciben también una inervación extensa de la corteza cerebral. Cada colículo superior posee un mapa del espacio visual, otro de la superficie corporal y uno más del sonido en el espacio. Existe, además, un mapa motor que se proyecta en las regiones del tallo cerebral, las cuales regulan los movimientos oculares. También se conocen proyecciones a través de la vía tectopontina hasta el cerebelo y la vía tectoespinal hasta las áreas que participan en los movimientos reflejos de cabeza y cuello. Los colículos superiores actúan de modo constante al alinear los ojos y poseen uno de los mayores índices de riego y metabolismo de cualquier región del cerebro.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las principales partes del ojo comprenden la esclerótica (cubierta protectora), la córnea (permite el paso de los rayos luminosos), la coroides (nutrición), la retina (células receptoras), el cristalino y el iris.
- La retina está organizada en varias capas: la capa nuclear externa contiene los fotorreceptores (bastones y conos); la nuclear interna incluye células bipolares, horizontales y amadrinas y la capa ganglionar contiene las únicas neuronas con impulsos "de salida" de la retina.
- La desviación de los rayos luminosos (refracción) hace posible enfocar una imagen precisa en la retina. La luz es refractada en la superficie anterior de la córnea y en las superficies anterior y posterior del cristalino. La curvatura del cristalino aumenta para llevar los rayos divergentes de los objetos cercanos a un foco de la retina, proceso llamado acomodación.
- En la hipermetropía, el globo ocular es demasiado corto y los rayos luminosos provienen de un foco ubicado detrás de la retina. En la miopía, el diámetro anteroposterior del globo ocular es demasiado largo. El astigmatismo constituye un problema frecuente en el que la curvatura de la córnea no es uniforme. La presbicia es la falta de acomodación para la visión próxima. El estrabismo es la alineación defectuosa de los ojos. Los ojos se desvían hacia afuera (exotropia) o hacia adentro (esotropia).
- Los conductos de sodio en los segmentos externos de los conos y los bastones se abren en la oscuridad, de manera que la corriente fluye del interior al exterior. Cuando la luz choca con el segmento exterior, algunos conductos de sodio se cierran y la célula se hiperpolariza.
- En respuesta a la luz, las células horizontales se hiperpolarizan; las células bipolares se hiperpolarizan o despolarizan y las células amacrinas se despolarizan formando espigas que actúan como potenciales generadores de las espigas propagadas originadas en las células ganglionares.
- La vía visual comienza desde los bastones y los conos hasta las células bipolares y células ganglionares para seguir por la cintilla óptica hasta el cuerpo geniculado lateral del tálamo y de ahí al lóbulo occipital de la corteza cerebral. Las fibras provenientes de cada hemirretina nasal muestran decusación en el quiasma óptico y las que provienen de la mitad nasal de una retina y la mitad temporal de la otra establecen sinapsis en las células cuyos axones forman el fascículo geniculocalcarino.
- Las neuronas de la capa cuatro de la corteza visual responden a estímulos en sus campos receptores con centros de activación y entornos inhibidores o centros de desactivación y entornos excitadores. Las neuronas en otras capas se denominan células simples cuando reaccionan a las barras de luz, las líneas o los márgenes, pero solo cuando poseen cierta orientación. Las células complejas también necesitan una orientación predilecta del estímulo lineal, pero dependen menos de la ubicación del estímulo en el campo visual. Las proyecciones de V1 se dividen en una vía dorsal o parietal (que funciona principalmente con movimiento) y otra vía ventral o temporal (participa en la conformación y el reconocimiento de formas y rostros).
- El descenso del umbral visual después de pasar un periodo prolongado en una habitación oscura, se denomina adaptación a la oscuridad. La fóvea en el centro de la retina es el punto máximo de agudeza visual.
- La teoría de Young-Helmholtz de la visión cromática propone la existencia de tres tipos de conos y cada uno contiene un fotopigmento distinto que es más sensible a uno de los tres colores primarios; la sensación de determinado color depende de la frecuencia relativa de los impulsos de cada uno de estos sistemas de conos.
- El movimiento ocular es controlado por seis músculos extraoculares inervados por los pares craneales motor ocular común, patético y motor ocular externo. El músculo oblicuo menor gira el ojo hacia arriba y afuera en tanto que el oblicuo mayor lo hace hacia abajo y afuera. El músculo recto superior gira el ojo hacia arriba y adentro; el recto inferior lo hace hacia abajo y adentro. El recto interno gira el ojo hacia adentro y el externo hacia afuera.
- Las sacudidas oculares (movimientos entrecortados y repentinos) se producen cuando la mirada cambia de un objeto a otro y reducen la adaptación en la vía visual que ocurriría si la mirada permaneciera fija en un solo objeto durante un periodo prolongado. Los movimientos uniformes de búsqueda son movimientos de rastreo al seguir con la mirada un objeto que se mueve. Los movimientos vestibulares ocurren como respuesta a los estímulos en los conductos semicirculares para conservar la vista fija mientras la cabeza se mueve. Los movimientos de convergencia acercan los ejes visuales al centrar la atención en un objeto cercano.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. El examen visual de un hombre de 80 años de edad revela que tiene menor capacidad para observar objetos en los cuadrantes superior e inferior de los campos visuales izquierdos de ambos ojos, pero aún puede ver en las regiones centrales del campo visual. El diagnóstico es:
   A. escotoma central
   B. hemianopsia heterónima sin lesión macular
   C. lesión del quiasma óptico
   D. hemianopsia homónima sin lesión macular
   E. retinopatía.
2. Mujer de 45 años que nunca necesitó usar lentes, mostró dificultad para leer un menú en un restaurante a media luz. Después recordó que había necesitado acercarse el periódico a los ojos para leer sus letras. Un amigo le recomendó adquirir lentes "de lectura". La acomodación visual comprende:
   A. mayor tensión de los ligamentos del cristalino
   B. disminución en curvatura del cristalino
   C. relajación del músculo esfínter del iris
   D. contracción del músculo ciliar
   E. mayor tensión intraocular.
3. Un varón de 28 años con miopía intensa solicitó ser atendido por su oftalmólogo después que comenzó a percibir "destellos" y puntos flotantes en su campo visual. Se le diagnosticó desprendimiento de retina; esta capa:
   A. es tejido epitelial que contiene fotorreceptores
   B. recubre el tercio anterior del coroides
   C. tiene una capa nuclear interna que contiene células bipolares, horizontales y amacrinas
   D. contiene neuronas ganglionares cuyos axones forman el nervio motor ocular común
   E. contiene un disco óptico en que es máxima la agudeza visual.
4. Una mujer caucásica de 62 años comenzó en forma rápida a tener visión borrosa junto con pérdida de la visión central. La exploración integral de los ojos indicó que tenía degeneración macular senil de tipo húmedo. La fóvea del ojo:
   A. tiene el umbral lumínico más bajo
   B. es la región de agudeza visual máxima
   C. contiene solamente conos rojos y verdes
   D. contiene solamente bastones
   E. está situada sobre la papila del nervio óptico.
5. De las partes siguientes del ojo: ¿cuál tiene la máxima concentración de bastones?
   A. Cuerpo ciliar
   B. Iris
   C. Disco óptico
   D. Fóvea
   E. Región parafoveal.
6. De las afirmaciones siguientes: ¿cuál tiene la mitad incorrecta?
   A. Rodopsina: retinal y opsina
   B. Obstrucción del conducto de Schlemm: hipertensión intraocular
   C. Miopía: cristalinos convexos
   D. Astigmatismo: curvatura desigual de la córnea
   E. Segmentos internos de conos y bastones. Síntesis de los compuestos fotosensibles.
7. La secuencia correcta de los acontecimientos que participan en la fototransducción en los conos y los bastones en respuesta a la luz es:
   A. activación de la transducina, menor liberación de glutamato, cambios estructurales de la rodopsina, cierre de los conductos de sodio y decremento del cGMP intracelular
   B. menor liberación de glutamato, activación de la transducina, cierre de los conductos de sodio, descenso del cGMP intracelular y cambios estructurales en la rodopsina
   C. cambios estructurales en la rodopsina, disminución del cGMP intracelular, menor liberación del glutamato, cierre de los conductos de sodio y activación de la transducina
   D. cambios estructurales en la rodopsina, activación de la transducina, reducción del cGMP intracelular, cierre de los conductos de sodio y menor liberación de glutamato
   E. activación de la transducina, cambios estructurales en la rodopsina, cierre de los conductos de sodio, descenso del cGMP intracelular y menor liberación de glutamato.
8. Estudiante de medicina de 25 años que pasó el verano en calidad de voluntario en la región subsahariana de África. Observó una elevada incidencia de personas con dificultad para la visión nocturna por no tener suficiente vitamina A en su alimentación. La vitamina A es la precursora de la síntesis de:
   A. bastones y conos
   B. retinal
   C. transducina de bastones
   D. opsina
   E. transducina de conos.
9. Un niño de 11 años tenía dificultad para leer las gráficas que su maestro presentaba en la parte delantera del salón de clases. El maestro le recomendó que acudiera con un oftalmólogo. Además de que se le pidió que mirara al cartelón de Snellen para valorar la agudeza visual, también se le solicitó que identificara números en el cartelón de Ishihara. Respondió que solo veía manchas sin forma. La visión cromática anómala es 20 veces más frecuente en el varón en comparación con la mujer puesto que la mayoría de los casos es producida por una alteración del:
   A. gen dominante en el cromosoma Y
   B. gen recesivo en el cromosoma Y
   C. gen dominante en el cromosoma X
   D. gen recesivo en el cromosoma X
   E. gen recesivo en el cromosoma 22.
10. ¿Cuál de los siguientes no participa en la visión cromática?
    A. Activación de una vía que señala diferencias entre las respuestas del cono S y la suma de las respuestas de los conos L y M
    B. Las capas geniculadas 3 a 6
    C. La vía P
    D. El área V3A de la corteza visual
    E. El área V8 de la corteza visual.
11. A una mujer de 56 años se le hizo el diagnóstico de un tumor cerca de la base del cráneo que le comprimía la cintilla óptica. De las afirmaciones siguientes en cuanto a la vía visual central: ¿cuál es la verdadera?
    A. Las fibras provenientes de cada hemirretina del lado temporal muestran decusación en el quiasma óptico, de tal forma que las fibras en uno de los fascículos ópticos provienen de la mitad temporal de la retina y la mitad nasal, del otro
    B. En el cuerpo geniculado, las fibras que provienen de la mitad nasal de una retina y la mitad temporal de la otra establecen

sinapsis en las neuronas cuyos axones forman el fascículo geniculocalcarino

C. Las capas 2 y 3 de la corteza visual contienen cúmulos de células llamadas globosas que contienen una concentración grande de citocromooxidasa

D. Células complejas tienen una orientación preferente de un estímulo lineal y en comparación con las células simples dependen más del sitio del estímulo dentro del campo visual

E. La corteza visual está dispuesta en columnas horizontales que se ocupan de la orientación.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Baccus SA: Timing and computation in inner retinal circuitry. Annu Rev Physiol 2007;69:271.

Chiu C, Weliky M: Synaptic modification by vision. Science 2003;300:1890.

Gegenfurtner KR, Kiper DC: Color vision. Annu Rev Neurosci 2003;26:181.

Logothetis N: Vision: A window on consciousness. Sci Am 1999;281:99.

Masland RH: The fundamental plan of the retina. Nat Neurosci 2001;4:877.

Oyster CW: *The Human Eye: Structure and Function*. Sinauer, 1999.

Pugh EN, Nikonov S, Lamb TD: Molecular mechanisms of vertebrate photoreceptor light adaptation. Curr Opin Neurobiol 1999;9:410.

Tobimatsu S, Celesia GG, Haug BA, Onofri M, Sartucci F, Porciatti V: Recent advances in clinical neurophysiology of vision. Suppl Clin Neurophysiol 2000;53:312.

Wässle H, Boycott BB: Functional architecture of the mammalian retina. Physiol Rev 1991;71:447.

Wu S: Synaptic Organization of the Vertebrate Retina: General Principles and Species-Specific Variations (The Friedenwald Lecture). Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:1264.

CAPÍTULO 10

Audición y equilibrio

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los componentes y las funciones del oído externo, el oído medio y el oído interno.
- Describir cómo los movimientos de las moléculas en el aire son convertidos en impulsos generados en las células ciliares en la cóclea.
- Explicar las funciones de la membrana del tímpano, los huesecillos del oído (martillo, yunque y estribo) y la rampa vestibular en la transmisión del sonido.
- Explicar la forma en que los impulsos auditivos viajan de las células ciliadas del caracol a la corteza auditiva.
- Explicar de qué manera el tono, la intensidad y el timbre son codificados en las vías auditivas.
- Describir las diversas modalidades de sordera y pruebas utilizadas para distinguir entre ambas.
- Explicar de qué manera los receptores de los conductos semicirculares detectan la aceleración rotatoria y cómo los receptores presentes en el sáculo y en el utrículo perciben la aceleración lineal.
- Enunciar los principales impulsos sensitivos que proporcionan la información sintetizada en el cerebro en cuanto a la posición del cuerpo en el espacio.

INTRODUCCIÓN

Los oídos del ser humano, además de detectar sonidos, también intervienen en la conservación del equilibrio corporal. Los receptores para dos modalidades sensitivas, la audición y el equilibrio, están alojados en el oído. El oído externo, el oído medio y la cóclea del oído interno se ocupan de la audición. Los conductos semicirculares, el utrículo y el sáculo del oído interno intervienen en el equilibrio. Los receptores para la audición y el equilibrio son las células ciliares, de las cuales seis grupos se hallan en cada oído interno: uno en cada uno de los tres conductos semicirculares, otro en el utrículo, uno más en el sáculo y otro en la cóclea. Los receptores presentes en los conductos semicirculares detectan la aceleración angular; los receptores que se encuentran en el utrículo perciben la aceleración lineal en la dirección horizontal y los receptores en el sáculo detectan la aceleración lineal en la dirección vertical.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL OÍDO

OÍDO EXTERNO Y OÍDO MEDIO

El oído externo hace converger las ondas de sonido en el **meato auditivo externo** (fig. 10-1). En algunos animales, las orejas pueden moverse como antenas de radar para orientarse hacia el sonido. Desde el meato auditivo externo, las ondas de sonido pasan hacia dentro hasta la **membrana timpánica** (tímpano).

El oído medio es una cavidad llena de aire en el hueso temporal, la cual se abre a través del **conducto auditivo** (trompa de Eustaquio) hacia la nasofaringe y, a través de ésta, al exterior. La trompa de Eustaquio suele estar cerrada, pero durante la deglución, la masticación y los bostezos, se abre para conservar la misma presión de aire en los

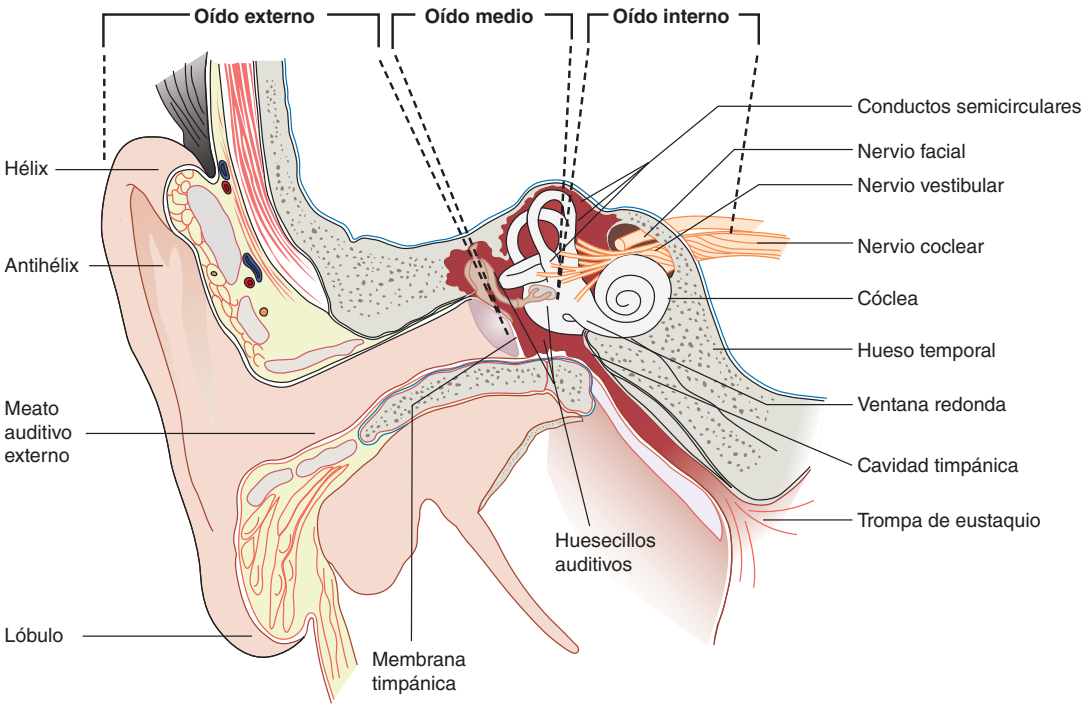


FIGURA 10-1 Estructuras de los segmentos externo, medio e interno del oído humano. Las ondas sonoras viajan del oído externo a la membrana del tímpano, a través del conducto auditivo externo. El oído medio es una cavidad llena de aire en el hueso temporal y contiene los huesecillos del oído. El oído interno está compuesto de los laberintos óseo y membranoso. En esta figura, para mostrar con precisión las relaciones, se ha girado un poco el caracol y se han eliminado los músculos del oído medio. (Reproducido con autorización de Fox SI, *Human Physiology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

dos lados de la membrana timpánica. Los tres **huesecillos auditivos**, el **martillo**, el **yunque** y el **estribo**, están localizados en el oído medio (fig. 10-2).

El **manubrio** (mango del martillo) se adhiere a la parte posterior de la membrana timpánica. Su cabeza se encuentra adherida a la pared del oído medio y, su prolongación corta, al yunque, el cual, a su vez, se articula con la cabeza del estribo. El estribo se denomina así por su semejanza con el objeto del mismo nombre. La **base del estribo**, a través de un ligamento anular, se inserta en las paredes de la **ventana oval**. En el oído medio, se sitúan dos músculos estriados pequeños, el **músculo del martillo** (o **tensor del tímpano**) y el **músculo del estribo**. La contracción del primero tira del manubrio del martillo hacia el lado interno y disminuye las vibraciones de la membrana timpánica; la contracción del segundo tira de la base del estribo fuera de la ventana oval. Más adelante se analizan con más detalle las funciones de los huesecillos y los músculos.

OÍDO INTERNO

El oído interno (**laberinto**) está constituido por dos porciones, una dentro de la otra. El **laberinto óseo** incluye una serie de conductos en el peñasco del **hueso temporal** y está lleno de un líquido llamado **perilinfa** que tiene una concentración relativamente pequeñas de potasio, similar a la del plasma o la del líquido cefalorraquídeo. Dentro de los conductos óseos mencionados rodeados por la perilinfa está el **laberinto membranoso** que, en cierta manera, duplica las formas de los conductos óseos y está lleno de un líquido con abundante potasio llamado **endolinfa**. El laberinto tiene tres componentes: el **caracol** (que contiene los receptores de la audición), los **conductos semicirculares** (que incluye receptores que reaccionan a la rotación de la cabeza) y los **otolitos** (que poseen receptores que reaccionan a la fuerza de gravedad y al movimiento de la cabeza hacia adelante, atrás y los lados) (fig. 10-3).

El caracol es un tubo con espirales que en los seres humanos tiene 35 mm de longitud y que contiene dos y tres cuartas partes de giros. La membrana basilar y la de Reissner lo dividen en tres cámaras o **rampas** (fig. 10-4). La **rampa vestibular** superior y la **rampa timpánica** inferior contienen perilinfa y se comunican entre sí en el vértice de la cóclea, a través de un pequeño orificio denominado **helicotrema.** En la base de la cóclea, la rampa vestibular termina en la ventana oval, que está cerrada con la placa basal del estribo. La rampa timpánica termina en la **ventana redonda,** un orificio presente en la pared interna del oído medio que se encuentra cerrado por la **membrana timpánica secundaria** flexible. La **rampa media,** la cámara coclear media, se continúa con el laberinto membranoso y no se comunica con las otras dos rampas.

El **órgano de Corti** en la membrana basilar va del vértice a la base del caracol y por ello tiene forma espiral. Contiene los receptores auditivos altamente especializados (células ciliadas) cuyas prolongaciones perforan la **lámina reticular** similar a membrana y resistente, apoyada en los **pilares de la arcada de Corti** (fig. 10-4). Las células ciliares están dispuestas en cuatro filas: tres filas de **células ciliares externas** laterales del túnel formado por los bastoncillos de Corti y otra fila de **células ciliares internas** mediales al túnel. Se conocen unas 20 000 células ciliares externas y 3 500 células ciliares internas en cada cóclea humana. La **membrana tectorial** elástica es

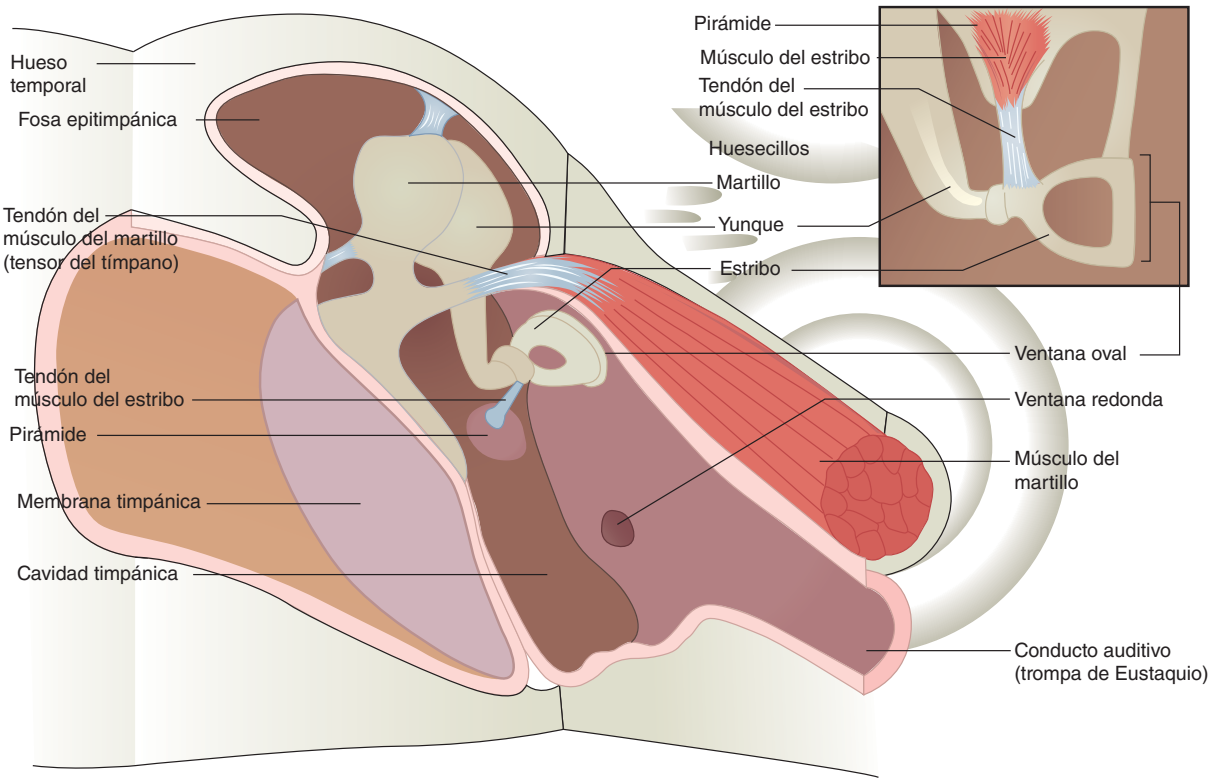


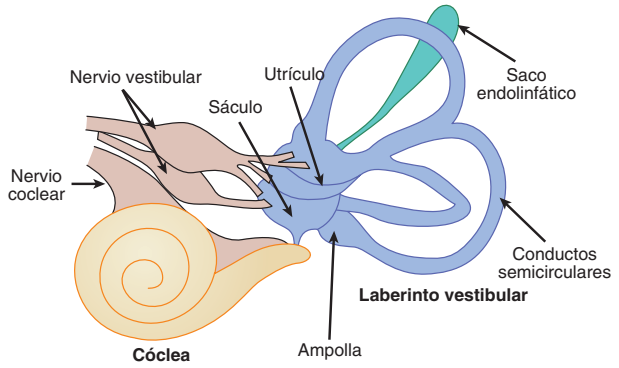
FIGURA 10-2 Proyección interna del oído medio que contiene los tres huesecillos que son el martillo, yunque y estribo y dos músculos estriados pequeños (el músculo del martillo y el del estribo). El manubrio del martillo está unido a la cara posterior de la membrana del tímpano. Su cabeza está unida a la pared del oído medio y su apófisis corta está fijada al yunque que a su vez se articula con la cabeza del estribo. La membrana obturatriz del estribo está unida por un ligamento anular a las paredes de la ventana oval. La contracción del músculo del martillo tira del manubrio hacia adentro y disminuye las vibraciones de la membrana timpánica; la contracción del músculo del estribo tira de la membrana obturatriz de tal huesecillo fuera de la ventana oval. (Reproducido con autorización de Fox SI, *Human Physiology*. Mew York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

delgada y viscosa y cubre las hileras de células ciliares, así como en las que están embebidas las puntas de los cilios de las células ciliares externas, pero no de las internas. Los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas que se ramifican alrededor de las bases de sus células ciliares se hallan en el **ganglio espiral** dentro del **modiolo,** el centro óseo alrededor del cual se enrolla la cóclea. Noventa a noventa y cinco por ciento de estas neuronas sensitivas inervan las células ciliares internas; solo 5 a 10% inerva las células ciliares externas más numerosas y cada neurona sensitiva inerva varias células ciliares externas. Por el contrario, la mayor parte de las fibras eferentes en el nervio auditivo termina en las células ciliares externas más que en las internas. Los axones de las neuronas aferentes que inervan las células ciliares forman la **división auditiva (coclear)** del VIII par craneal.

En la cóclea, las uniones fijas entre las células ciliares y las células falángicas adyacentes impiden que la endolinfa llegue desde las bases de las células. Sin embargo, la membrana basal es relativamente permeable a la perilinfa en la rampa timpánica y, como consecuencia, el túnel del órgano de Corti y las bases de las células ciliares están bañados de perilinfa. Dado que las uniones intercelulares son similares, la disposición es parecida a las células ciliares en otras partes del oído interno, es decir, los filamentos de las células ciliares están bañados de endolinfa, en tanto sus bases están cubiertas por perilinfa.

A cada lado de la cabeza, los conductos semicirculares se hallan dispuestos en sentido perpendicular entre sí, de manera que están orientados en tres planos espaciales. Una estructura receptora, **la cresta ampollar o acústica,** está situada en el extremo expandido (**ampolla**) de cada uno de los conductos membranosos (fig. 10-3). Cada cresta consta de células ciliares y células de soporte (sustentaculares) levantadas por un tabique gelatinoso (**cúpula**) que encierra y aísla la ampolla (fig. 10-3). Las proyecciones de las células ciliares están embebidas en la cúpula y las bases de las células se hallan en contacto íntimo con las fibras aferentes de la **división vestibular** del VIII par.

El **sáculo** y el **utrículo**, un par de órganos con otolitos, están cerca del centro del laberinto membranoso. El epitelio sensitivo de dichos órganos recibe el nombre de **mácula**; las máculas están orientadas en sentido vertical en el sáculo y en sentido horizontal en el utrículo cuando la cabeza del sujeto está en posición erecta. La mácula contiene células de soporte y células ciliares, rodeadas por una membrana otolítica en la cual están incrustados cristales de carbonato de calcio, los **otolitos** (fig. 10-3). Estos últimos, los cuales también se denominan **otoconios** o **polvo ótico,** tienen una longitud que fluctúa entre 3 y 19 μm en el ser humano y son más densos que la endolinfa. Las proyecciones de las células ciliares están embebidas en la membrana. Las fibras nerviosas de las células ciliares se unen a las de las crestas en la división vestibular del VIII par.



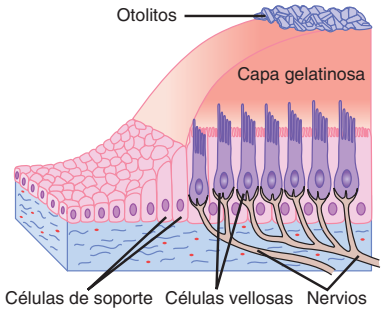


FIGURA 10-3 El laberinto membranoso del oído interno tiene tres componentes: conductos semicirculares, cóclea y órganos otolíticos. Los conductos semicirculares son sensibles a las aceleraciones angulares que desvían la cúpula gelatinosa y las células vellosas relacionadas. En la cóclea, las células vellosas se disponen en espiral a lo largo de la membrana basilar dentro del órgano de Corti. Los sonidos en el aire mueven el tímpano, movimiento que se transmite a la cóclea a través de los huesos del oído medio. Esto flexiona la membrana hacia arriba y abajo. Las células vellosas del órgano de Corti se estimulan por el movimiento en cizalla. Los órganos otolíticos (sáculo y utrículo) son sensibles a la aceleración lineal en los planos vertical y horizontal. Las células vellosas están unidas a la membrana otolítica. La información de las células vellosas cocleares se transmite por la división coclear del nervio auditivo (craneal VIII). La información de las células vellosas de los conductos semicirculares o los órganos otolíticos se transmite por las divisiones vestibulares del nervio auditivo.

RECEPTORES SENSITIVOS EN EL OÍDO: CÉLULAS CILIADAS

Los receptores sensitivos especializados en el oído comprenden seis hileras de células ciliares en el laberinto membranoso; estas son ejemplos de **mecanorreceptores**. Las células ciliares del órgano de Corti emiten las señales para la audición; las células ciliares del utrículo transmiten las señales de la aceleración horizontal; las células ciliares del sáculo emiten las señales de aceleración vertical; y una placa en cada uno de los tres conductos semicirculares envían las señales de la aceleración angular. Estas células ciliares tienen una estructura común (fig. 10-5). Cada una está incrustada en un epitelio constituido por células de soporte y el extremo basal se encuentra en contacto íntimo con las neuronas aferentes. Proyectándose desde el extremo apical, se hallan 30 a 150 proyecciones con forma de bastón, o cilios. Excepto en la cóclea, uno de estos, el **cinocilio**, es un cilio verdadero pero no móvil; este contiene nueve pares de microtúbulos alrededor de su perímetro y un par central de microtúbulos. Es una de las proyecciones más largas y muestra un extremo con forma de palo. El cinocilio desaparece en las células ciliares de la cóclea de los mamíferos adultos. Sin embargo, las otras proyecciones, denominadas **estereocilios,** se observan en todas las células ciliares. Estos poseen centros que constan de filamentos paralelos de actina. Esta última se encuentra recubierta por diversas isoformas de miosina. Dentro del racimo de proyecciones de cada célula, hay una estructura ordenada. A lo largo de un eje hacia el cinocilio, los estereocilios aumentan su altura de manera progresiva; a lo largo del eje perpendicular, todos los estereocilios tienen la misma altura.

RESPUESTAS ELÉCTRICAS

Las prolongaciones finísimas llamadas **resortes superiores** (fig. 10-6) unen la punta de cada estereocilio con el lado de su vecino más alto y al nivel de la unión hay conductos de cationes sensibles a

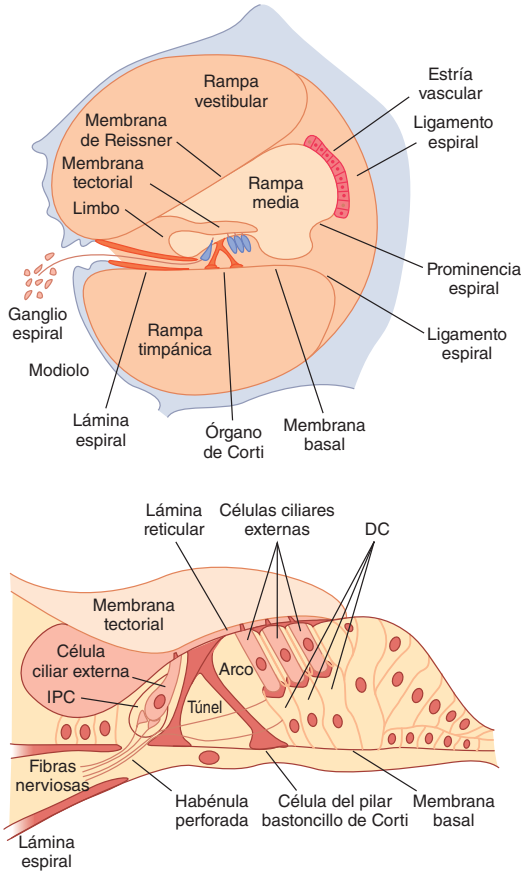


FIGURA 10-4 Esquema del caracol y del órgano de Corti en el laberinto membranoso del oído interno. Esquema superior: El corte transversal del caracol señala el órgano de Corti y las tres rampas del caracol. **Esquema inferior:** presenta la estructura del órgano de Corti tal como se identifica en el "giro" o voluta basal del caracol. DC, células falángicas externas (de Deiters) que sirven de apoyo a las células ciliadas externas; IPC, células falángicas internas que sirven de apoyo a las células ciliadas internas. (Reproducido con autorización de Pickels JO: *An introduction to the Physiology of Hearing*, 2nd. ed. Academic Press, 1988.)

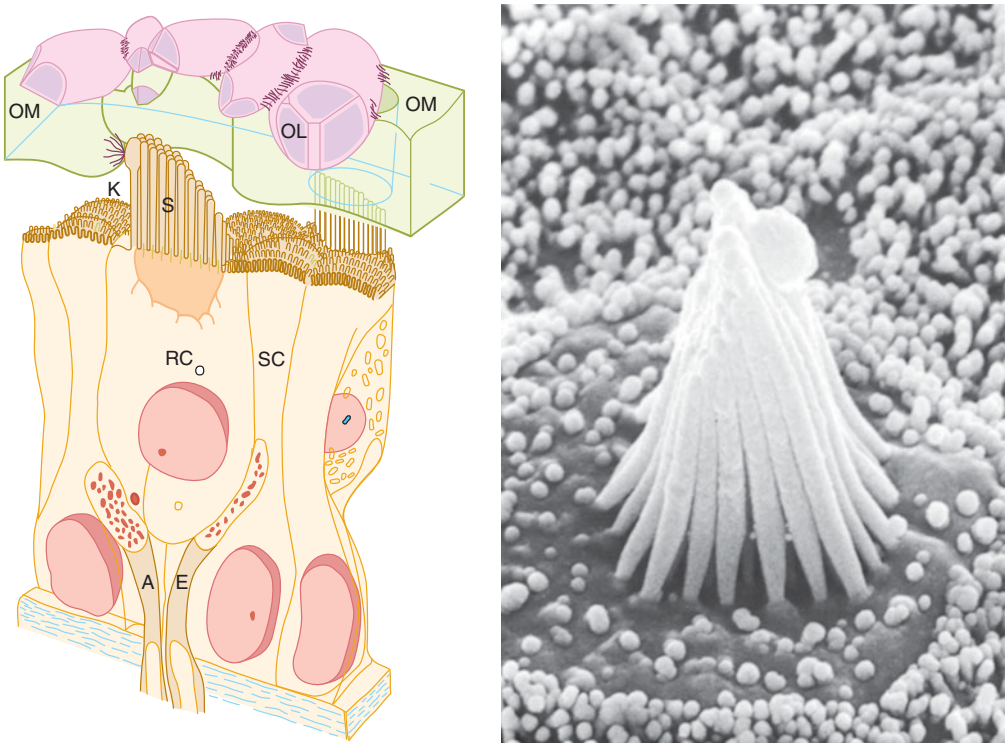


FIGURA 10-5 Estructura de una célula ciliar en el sáculo. Izquierda. Las células ciliares en el laberinto membranoso del oído tienen una estructura común y cada una se encuentra dentro de un epitelio de células de soporte (SC), sobre las cuales se encuentra una membrana otolítica (OM) incrustada de cristales de carbonato de calcio, los otolitos (OL). Desde el extremo apical se proyectan prolongaciones en forma de bastón, o células ciliares (RC), en contacto con las fibras nerviosas aferentes (A) y eferentes (E). Excepto en la cóclea, uno de estos, el **cinocilio** (K), es un cilio verdadero pero no móvil con nueve pares de microtúbulos alrededor de su periferia y un par central de microtúbulos. Las otras prolongaciones, los **estereocilios** (S), se encuentran en todas las células ciliares; tienen centros de filamentos de actina cubiertos con isoformas de miosina. Dentro del racimo de prolongaciones de cada célula, hay una estructura ordenada. A lo largo de un eje hacia el cinocilio, los estereocilios aumentan de altura de manera progresiva; en todo el eje perpendicular, todos los estereocilios tienen la misma altura. (Reproducida con autorización de Hillman DE: *Morphology of peripheral and central vestibular systems*. En: Llinas R, Precht W [editors]: *Frog Neurobiology*. Springer, 1976.) **Derecha:** Microfotografía electrónica de barrido de las prolongaciones de una célula ciliar en el sáculo. Se ha retirado la membrana otolítica. Las pequeñas proyecciones alrededor de la célula ciliar son microvellosidades que se encuentran en la célula de soporte. (Cortesía de AJ Hudspeth.)

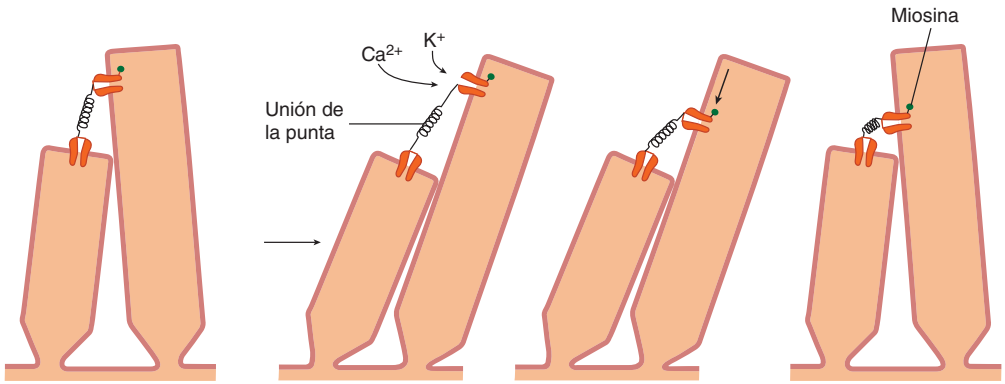


FIGURA 10-6 Representación esquemática de la función que desempeñan los "resortes superiores" en las respuestas de las células ciliares. Cuando un estereocilio es empujado hacia el estereocilio más alto, el resorte de la punta (o superior) es distendido y abre un conducto iónico en su vecino más alto. El canal adjunto al parecer moviliza hacia abajo al estereocilio más alto mediante un motor molecular, de manera que se libera la tensión en el resorte superior. Cuando los cilios regresan a la posición de reposo, el motor mueve el estereocilio y lo devuelve a su posición original.

factores mecánicos, en la prolongación más alta. Cuando los estereocilios más cortos son desplazados hacia los más altos, aumenta el tiempo de abertura de dichos conductos. El potasio, que es el catión más abundante en la endolinfa y el calcio, penetran por el conducto y originan despolarización.

Un motor molecular basado en miosina en la estructura cercana más alta mueve el conducto hacia la base y libera la tensión en el "resorte superior" (fig. 10-6), lo cual hace que el canal se cierre y con ello se recupera el estado de reposo. La despolarización de las células ciliadas hace que ellas liberen un neurotransmisor, probablemente ácido glutámico, que inicia la despolarización de neuronas aferentes vecinas.

El potasio que penetra en las células ciliadas por los conductos catiónicos sensibles a factores mecánicos es reciclado **(fig. 10-7)**. Penetra en las células de sostén para pasar a otras más de este mismo tipo a través de las uniones ocluyentes. En el caracol al final llega a la estría vascular y vuelve por secreción a la endolinfa y así completa el ciclo.

Como se describió, las prolongaciones de las células ciliares sobresalen en la endolinfa, en tanto que las bases están bañadas por la perilinfa; tal disposición es necesaria para la producción normal de potenciales receptores. La perilinfa se forma principalmente del plasma. Por otra parte, la endolinfa se forma en la rampa media por acción de la estría vascular y muestra una gran concentración de potasio y una baja concentración de sodio (fig. 10-7). Las células en la estría vascular tienen una concentración grande de ATPasa de sodio y potasio (Na^+, K^+ ATPasa). Además, al parecer, una sola bomba electrógena de potasio en la estría vascular explica el hecho de que la rampa media muestre positividad eléctrica de 85 mV en relación con las rampas vestibular y timpánica.

El potencial de membrana en reposo de las células ciliares es de casi –60 mV. Cuando los estereocilios son empujados hacia el cinocilio, el potencial de membrana disminuye a cerca de –50 mV. Si el haz de proyecciones es impulsado en la dirección opuesta, la célula se hiperpolariza. El desplazamiento de los filamentos en una dirección perpendicular a este eje no produce ningún cambio en el potencial de membrana, en tanto el desplazamiento de los filamentos en sentidos intermedios entre estas dos direcciones produce despolarización o hiperpolarización, las cuales son proporcionales al grado en que la dirección se dirige hacia el cinocilio o se aleja del mismo. Por consiguiente, los filamentos ciliares suministran un mecanismo para generar cambios en el potencial de membrana, los cuales son proporcionales a la dirección y la distancia de los movimientos del cilio.

AUDICIÓN

ONDAS DE SONIDO

El sonido es la sensación producida cuando las vibraciones longitudinales de las moléculas en el medio ambiente externo (esto es, fases alternadas de condensación y rarefacción de las moléculas) chocan en la membrana timpánica. Una gráfica de estos movimientos, como cambios de la presión sobre la membrana timpánica por unidad de tiempo, corresponde a una serie de ondas **(fig. 10-8)**; tales movimientos en el ambiente casi siempre se denominan **ondas de sonido**. Las ondas viajan a través del aire a una velocidad cercana a 344 m/s a una temperatura de 20°C al nivel del mar. La velocidad del sonido aumenta con la temperatura y con la altitud. Otros medios también conducen ondas sonoras, pero con velocidad diferente. Por ejemplo, la velocidad del sonido es de 1 450 m/s a una temperatura de 20°C en agua dulce y es incluso mayor en agua salada. Se dice que el silbido de una ballena azul es de 188 decibeles y es audible a una distancia de 800 km.

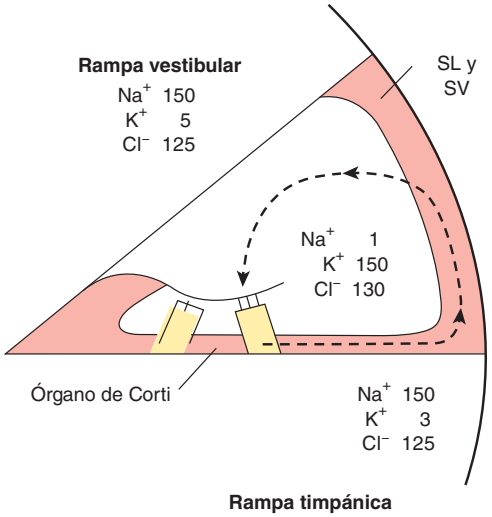


FIGURA 10-7 Composición iónica de la perilinfa en la rampa vestibular, la endolinfa en la rampa media y la perilinfa en la rampa timpánica. SL, ligamento espiral, SV, estría vascular. La flecha de rayas indica la vía por la cual los iones potasio se reciclan desde las células ciliares hasta las células de soporte y el ligamento espiral y luego son secretados de nuevo hacia la endolinfa por las células presentes en la estría vascular.

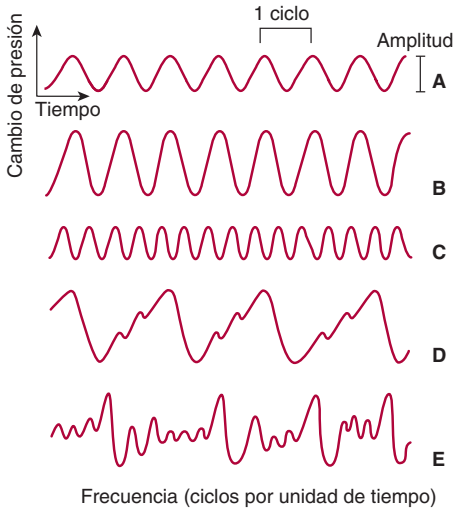


FIGURA 10-8 Características de las ondas de sonido. A es el registro de un tono puro. **B** tiene una mayor amplitud y es más intenso que **A. C** tiene la misma amplitud que **A** pero una mayor frecuencia y su tono es más alto. **D** es una forma de onda compleja que se repite con regularidad. Tales patrones son percibidos como sonidos musicales, en tanto las ondas como las que se muestran en **E**, las cuales no muestran un patrón regular, son percibidas como ruido.

En términos generales, la **intensidad** de un sonido guarda relación directa con la **amplitud** de una onda sonora. El **tono** de un sonido guarda relación directa con la **frecuencia** (número de ondas por unidad de tiempo) de la onda sonora. Las ondas de sonido que muestran patrones que se repiten, aun cuando las ondas individuales sean complejas, son percibidas como sonidos musicales; las vibraciones sin periodicidad que no se repiten producen una sensación de ruido. La mayoría de los sonidos musicales están constituidos por una onda con una frecuencia primaria que determina el tono de sonido más una serie de vibraciones armónicas (**matices**), las cuales le dan al sonido su **timbre** (cualidad) característico. Las variaciones del timbre permiten identificar los sonidos de diversos instrumentos musicales, aun cuando reproduzcan notas del mismo tono.

El tono de un sonido depende predominantemente de la frecuencia de la onda sonora, pero también interviene la intensidad; los sonidos "graves" (menores de 500 Hz) parecen sonidos más bajos y los agudos (con más de 4 000 Hz) parecen más altos conforme aumenta su intensidad. La duración también modifica el tono, aunque en menor grado. El tono de un sonido no se percibe salvo que dure más de 0.01 s y con duraciones entre 0.01 y 0.1 s, el tono aumenta conforme lo hace la duración. Por último, el tono de sonidos complejos que incluyen armonías de una frecuencia particular se percibe a pesar de todo, incluso si falta la frecuencia primaria (desaparición del sonido fundamental o emisor).

La amplitud de una onda de sonido puede expresarse en términos del cambio de presión máximo en la membrana timpánica, pero es más conveniente una escala relativa. La **escala de decibeles** representa tal escala. La intensidad de un sonido en unidades **bel** es el logaritmo del cociente de la intensidad del sonido y un sonido estándar. Un decibel (dB) corresponde a 0.1 bel. El nivel de referencia del sonido estándar adoptado por la *Acoustical Society of America* corresponde a 0 dB a un nivel de presión de 0.000204 × dina/cm^2, un valor que se encuentra justamente en el umbral auditivo para el ser humano promedio. Un valor de 0 dB no significa la ausencia de un sonido, sino un nivel de sonido de una intensidad igual a la del estándar. El intervalo de 0 a 140 dB desde la presión umbral hasta una presión que puede ser nociva para el órgano de Corti, en realidad representa una variación de 10^7 (10 millones) tantos en la presión del sonido. Dicho de otra manera, la presión atmosférica al nivel del mar es de 100 kPa o 1 bar y el intervalo desde el umbral de audición hasta el daño potencial a la cóclea es de 0.0002 a 2 000 µbar.

Un intervalo de 120 a 160 dB (p. ej., armas de fuego, martillo neumático, el ruido de un avión al despegar) se clasifica como doloroso; 90 a 110 dB (p. ej., tren subterráneo, el bombo, la sierra motoeléctrica o la segadora de césped) se clasifica como extremadamente elevado; 60 a 80 dB (p. ej., alarma del despertador, tráfico intenso, lavavajillas, conversación) se clasifica como muy intenso; 40 a 50 dB (p. ej., lluvia moderada, ruido normal en una habitación) es moderado; y 30 dB (p. ej., murmullos, biblioteca) es débil. La exposición duradera o frecuente a sonidos que rebasan los 85 decibeles origina hipoacusia.

Las frecuencias de sonido audibles para el ser humano fluctúan desde casi 20 hasta un máximo de 20 000 ciclos por segundo (cps, Hz). Los murciélagos y los perros pueden oír frecuencias mucho más elevadas. El umbral del oído humano varía con el tono del sonido **(fig. 10-9)** y la máxima sensibilidad es del orden de 1 000 a 4 000 Hz. El tono de la voz de un varón promedio durante la conversación es de casi 120 Hz y el de la voz de una mujer promedio es de casi 250 Hz. El número de tonos que puede distinguir un individuo promedio es de casi 2 000, pero los músicos entrenados pueden mejorar de modo considerable esta cifra. La distinción del tono es mejor en el intervalo de 1 000 a 3 000 Hz y es deficiente con tonos altos y bajos.

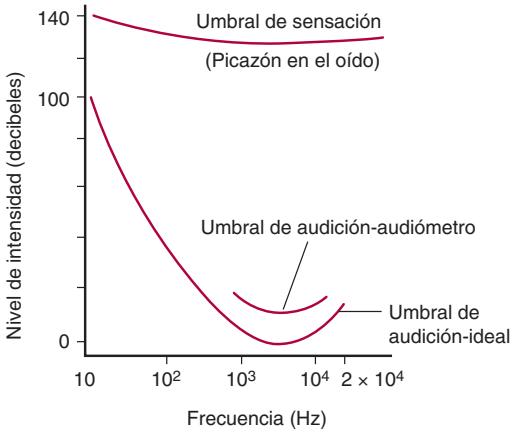


FIGURA 10-9 **Curva de audibilidad humana.** La curva media se obtiene mediante audiometría en las condiciones habituales. La curva inferior es la obtenida en situaciones idóneas. A unos 140 decibeles (curva de arriba), los sonidos se perciben y se escuchan.

La presencia de un sonido disminuye la capacidad de un individuo para escuchar otros sonidos, un fenómeno conocido como **enmascaramiento.** Se considera que este se debe a la refractariedad relativa o absoluta a otros estímulos por parte de los receptores auditivos previamente estimulados y las fibras nerviosas. El grado en el cual un determinado tono enmascara otros guarda relación con su tono. El efecto enmascarador del ruido de fondo en todos los ambientes excepto en los muy cuidados que son a prueba de ruido, aumenta el umbral auditivo en un grado definido y medible.

TRANSMISIÓN DEL SONIDO

El oído convierte las ondas de sonido presentes en el medio ambiente externo en potenciales de acción en los nervios auditivos. Las ondas son transformadas por la membrana timpánica y los huesecillos auditivos en movimientos de la base del estribo. Estos movimientos establecen ondas en el líquido del oído interno **(fig. 10-10)**. La acción de las ondas sobre el órgano de Corti genera potenciales de acción en las fibras nerviosas.

En respuesta a los cambios de presión originados por las ondas de sonido sobre su superficie externa, la membrana timpánica se mueve hacia dentro y hacia fuera. Por tanto, la membrana funciona como un **resonador** que reproduce las vibraciones de la fuente de sonido. Deja de vibrar casi de inmediato cuando se detiene la onda de sonido. Los movimientos de la membrana timpánica son impartidos al manubrio del martillo. El martillo se mece sobre un eje a través de la unión de sus prolongaciones larga y corta, de manera que la prolongación corta transmite las vibraciones del manubrio al yunque. El yunque se mueve de tal manera que las vibraciones son transmitidas a la cabeza del estribo. Los movimientos de la cabeza

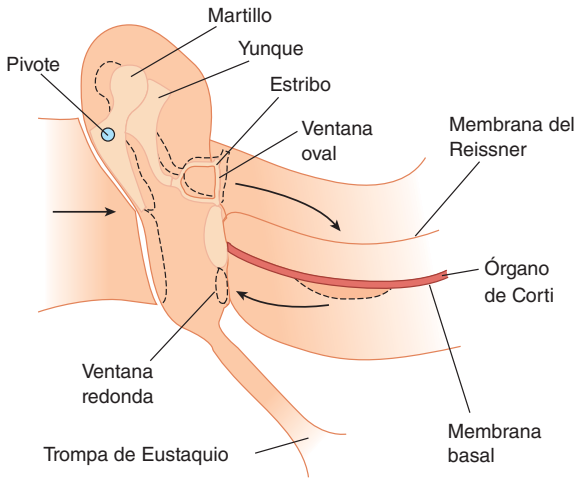


FIGURA 10-10 Esquema de los huesecillos auditivos y la manera en que su movimiento se traduce en desplazamientos de la membrana timpánica que generan una onda en el líquido del oído interno. La onda se disipa en la ventana redonda. Los movimientos de los huesecillos, el laberinto membranoso y la ventana redonda están indicados con una línea de rayas. Las ondas se transforman por la membrana del tímpano y los huesecillos del oído, en movimientos de la lámina obturatriz del estribo. Los movimientos desencadenan ondas en el líquido del oído interno. En reacción a los cambios tensionales generados por las ondas sonoras en su superficie externa, la membrana del tímpano presenta movimientos oscilatorios para actuar como resonador que reproduce las vibraciones de la fuente sonora. El movimiento de la membrana del tímpano también abarca el mango del martillo que "gira" sobre un eje a través de la unión de sus apófisis larga y corta de tal forma que esta última transmite las vibraciones del mango al yunque. El yunque se desplaza de tal forma que las vibraciones son transmitidas a la cabeza del estribo. Los movimientos de la cabeza del estribo causan oscilaciones de su lámina obturatriz.

del estribo hacen oscilar su base de un lado a otro como una puerta abisagrada en el borde posterior de la ventana oval.

Por consiguiente, los huesecillos auditivos funcionan como un sistema de palanca que convierte las vibraciones resonantes de la membrana timpánica en movimientos del estribo contra la rampa vestibular llena de perilinfa de la cóclea (fig. 10-10). Este sistema aumenta la presión de sonido que llega a la ventana oval, en virtud de que la acción de palanca del martillo y el yunque multiplica la fuerza 1.3 tantos y el área de la membrana timpánica es mucho mayor que el área de la base del estribo. Se pierde parte de la energía del sonido como consecuencia de la resistencia, pero se ha calculado que a frecuencias de < 3 000 Hz, 60% de la energía del sonido incidente sobre la membrana timpánica es transmitido al líquido presente en la cóclea.

La contracción de los músculos del martillo y del estribo en el oído medio hacen que el mango del martillo sea desplazado hacia adentro y la membrana obturatriz del estribo, hacia afuera (fig. 10-2). Esto disminuye la transmisión del sonido. Los sonidos intensos inician una contracción refleja de estos músculos que se denominan **reflejo timpánico.** Su función es protectora, al impedir que las ondas de sonido intensas generen una estimulación excesiva de los receptores auditivos. Sin embargo, el tiempo de reacción para el reflejo es de 40 a 160 ms, de manera que no protege contra la estimulación intensa breve como la producida por balazos.

CONDUCCIÓN ÓSEA Y AÉREA

La conducción de las ondas de sonido al líquido del oído interno a través de la membrana timpánica y los huesecillos auditivos, la principal vía para la audición normal, se denomina **conducción osicular.** Las ondas de sonido también inician vibraciones de la membrana timpánica secundaria que cierra la ventana redonda. Este proceso, que no es importante en la audición normal, se denomina **conducción aérea.** Un tercer tipo, **la conducción ósea,** es la transmisión de las vibraciones de los huesos del cráneo al líquido del oído interno. Ocurre una considerable conducción ósea cuando los diapasones u otros cuerpos en vibración se aplican directamente al cráneo. Esta vía también desempeña una función en la transmisión de sonidos en extremo intensos.

ONDAS TRANSMITIDAS

Los movimientos de la base del estribo establecen una serie de ondas, que se transmiten en la perilinfa de la rampa vestibular. En la **figura 10-11**, se muestra un diagrama de tal onda. A medida que ella se desplaza hacia la cóclea, aumenta su altura hasta un máximo y luego desciende con rapidez. La distancia desde el estribo hasta este punto de máxima altura varía según la frecuencia de las vibraciones que inician la onda. Los sonidos de tono elevado generan ondas que alcanzan una altura máxima cerca de la base de la cóclea; los sonidos de tono bajo producen ondas que llegan a su máximo cerca del vértice. Las paredes óseas de la rampa vestibular son rígidas, pero la membrana de Reissner es flexible.

La membrana basal no está sujeta a tensión y fácilmente se deprime hacia la rampa timpánica por los tipos de ondas en la rampa vestibular. Los desplazamientos de líquido en la rampa timpánica se disipan hacia el aire en la ventana redonda. Por tanto, el sonido causa distorsión de la membrana basal y el sitio en el cual esta distorsión es máxima depende de la frecuencia de la onda de sonido. Las regiones superiores de las células ciliares en el órgano de Corti se mantienen

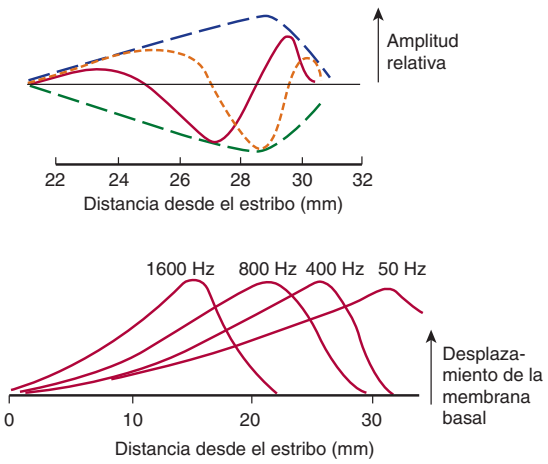


FIGURA 10-11 Ondas transmitidas. Arriba: las líneas continuas y de rayas cortas representan la onda en dos instantes. La línea de rayas largas muestra la "envoltura" de la onda formada por la conexión de los picos de onda en instantes sucesivos. **Abajo:** desplazamiento de la membrana basal por las ondas generadas por la vibración del estribo de la frecuencia mostrada en la parte superior de cada curva.

rígidas por la lámina reticular y los cilios de las células ciliares externas se hallan embebidos en la membrana tectorial (fig. 10-4).

Cuando se mueve el estribo, las dos membranas lo hacen también en la misma dirección, pero están articuladas en diferentes ejes, de manera que un movimiento de corte dobla los cilios. Los cilios de las células ciliares internas no están adheridos a la membrana tectorial, pero al parecer son doblados por el líquido que se mueve entre la membrana tectorial y las células ciliares subyacentes.

FUNCIONES DE LAS CÉLULAS CILIARES EXTERNAS

Las células ciliares internas son las principales células sensitivas que generan potenciales de acción en los nervios auditivos y probablemente son estimuladas por los movimientos de los líquidos antes mencionados.

Por otra parte, las células ciliares externas tienen diferente función. Responden al sonido, al igual que las células ciliares internas, pero la despolarización las acorta y la hiperpolarización las alarga. Esto se observa en un área muy flexible de la membrana basal y tal acción de alguna manera aumenta la amplitud y la claridad de los sonidos. De este modo, las células ciliadas externas amplifican las vibraciones sonoras que penetran en el oído interno desde el oído medio. Estos cambios en las células ciliares externas aparecen en paralelo a los cambios en la proteína de membrana **prestina,** la cual bien puede ser la proteína motriz de las células ciliares externas.

El **haz olivococlear** es un haz notable de fibras eferentes de cada nervio auditivo que nace de los complejos olivares superiores ipsolateral y contralateral y termina más bien alrededor de la base de las células ciliadas externas del órgano de Corti. La actividad de este haz nervioso modula la sensibilidad de las células ciliadas por medio de la liberación de acetilcolina. El efecto es inhibidor y pudiera bloquear el ruido de fondo y así permitir que se perciban otros sonidos.

POTENCIALES DE ACCIÓN EN LAS FIBRAS NERVIOSAS AUDITIVAS

La frecuencia de los potenciales de acción en las fibras nerviosas auditivas simples es proporcional a la intensidad de los estímulos de sonido. A intensidades de sonido bajas, cada axón se descarga a sonidos de una sola frecuencia y esta varía de un axón a otro, según sea la zona de la cóclea a partir de la cual se origina la fibra. A intensidades de sonido más altas, los axones individuales descargan a una gama mayor de frecuencias de sonidos, sobre todo a las más bajas en comparación con aquéllas a las cuales ocurre la estimulación umbral.

El principal factor que determina el tono percibido cuando una onda de sonido choca en el oído es el lugar en el órgano de Corti que recibe la máxima estimulación. La onda transmitida establecida por un tono causa depresión máxima de la membrana basal y, como consecuencia, estimulación máxima del receptor en un punto. Según se indicó antes, la distancia entre este punto y el estribo tiene una relación inversa con el tono del sonido, de manera que los tonos bajos producen una estimulación máxima en el vértice de la cóclea y los tonos altos generan una estimulación máxima en la base. Las vías de las diversas partes de la cóclea al cerebro son diferentes. Un factor adicional que interviene en la percepción del tono a frecuencias de sonido de < 2 000 Hz puede ser el patrón de los potenciales de acción en el nervio auditivo. Cuando la frecuencia es baja en grado suficiente, las fibras nerviosas comienzan a responder con un impulso para cada ciclo de una onda de sonido. Sin embargo, la importancia de este **efecto de andanada,** es escasa; la frecuencia de los potenciales de acción en una determinada fibra nerviosa auditiva establece principalmente la intensidad más que el tono de un sonido.

VÍA CENTRAL

Las vías aferentes en la división auditiva del VIII par terminan en los **núcleos cocleares dorsal** y **ventral** (fig. 10-12). De ese punto los impulsos auditivos pasan por diversas vías a los **tubérculos cuadrigéminos posteriores**, los centros de los reflejos auditivos y a través del **cuerpo geniculado interno** en el tálamo, a la **corteza auditiva** situada en la circunvolución temporal superior del lóbulo temporal. La información de los dos oídos converge en cada oliva superior y más allá de esta estructura gran parte de las neuronas reaccionan a estímulos provenientes de ambos lados. En los seres humanos, los sonidos graves están representados en sentido anterolateral y los agudos en sentido posteromedial en la corteza auditiva.

En los núcleos cocleares, las respuestas de las neuronas de segundo orden individuales a los estímulos de sonido son similares a las de las fibras de nervios auditivos individuales. La frecuencia a la cual los sonidos de más baja intensidad desencadenan una respuesta, varía de una unidad a otra; a intensidades de sonidos mayores, la banda de frecuencias a la cual ocurre una respuesta se vuelve más amplia. La principal diferencia entre las reacciones de las neuronas de primero y segundo orden es la presencia de un "umbral" más agudo en el lado de baja frecuencia en las neuronas bulbares. Esta mayor especificidad de las neuronas de segundo orden probablemente se debe al proceso inhibidor en el tronco del encéfalo. En la corteza auditiva primaria muchas neuronas reaccionan a estímulos que llegan de los dos oídos, pero hileras de células son estimuladas por estímulos que vienen del oído contralateral e inhibidas por los estímulos que vienen del mismo oído.

La posibilidad de practicar con mayor frecuencia la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética nuclear funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) han ampliado enormemente el nivel de conocimientos en relación con las áreas de asociación auditiva en los seres humanos.

Las vías auditivas en la corteza son parecidas a las vías visuales en que el procesamiento cada vez más complejo de la información auditiva tiene lugar en su trayecto. Una observación interesante es que si bien las zonas auditivas tienen un aspecto parecido en los dos lados del cerebro, hay una especialización hemisférica notable. Por ejemplo, el **área de Wernicke** (fig. 8-7) se ocupa de la "modificación" o preparación de señales auditivas vinculadas con el habla.

Durante el procesamiento de este, es mucho más activa del lado izquierdo que del lado derecho. El área de Wernicke en el lado derecho se ocupa más de la melodía, el tono y la intensidad del sonido. Las vías auditivas también son muy plásticas y, al igual que las vías visuales y somestésicas, son modificadas por la experiencia. Los ejemplos de la plasticidad auditiva en el ser humano incluyen la observación de que en los individuos que se vuelven sordos antes de haber desarrollado por completo las destrezas del lenguaje, la vista

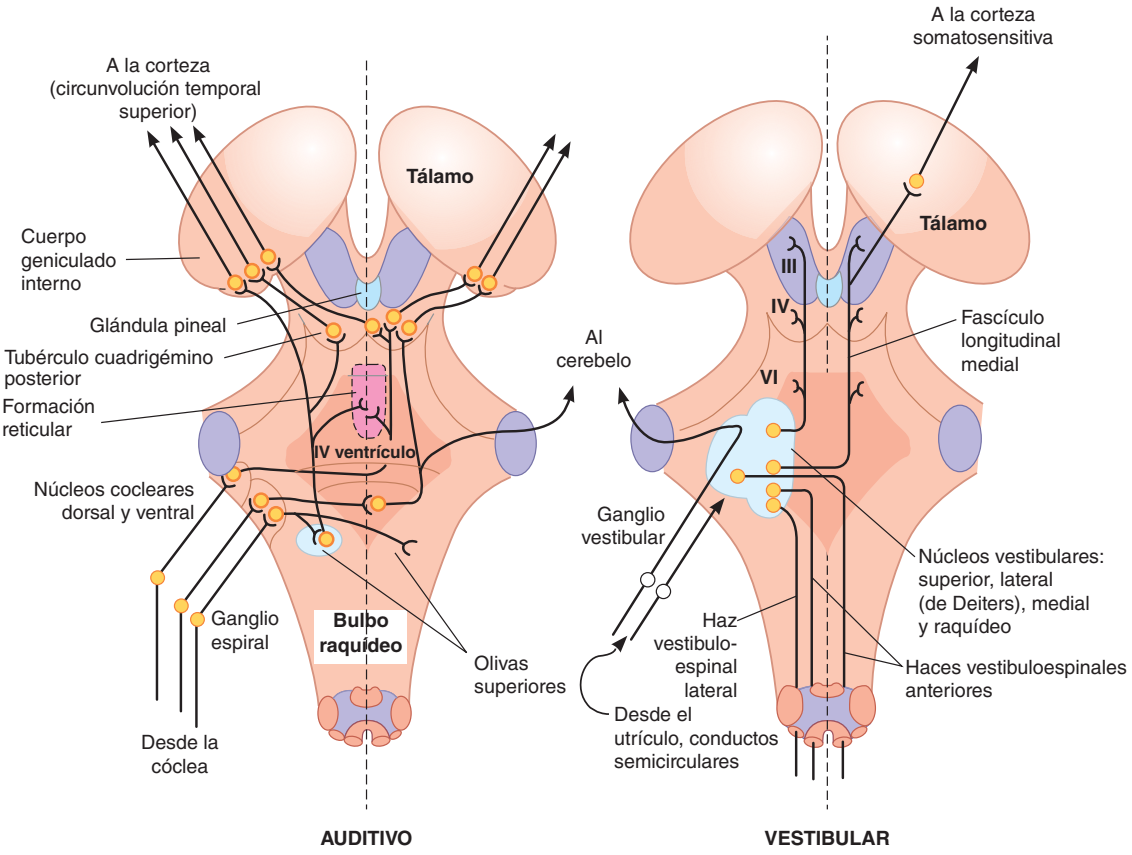


FIGURA 10-12 **Esquema simplificado de las vías auditivas principal (izquierda) y vestibular (derecha) superpuestas en una vista dorsal del tronco del encéfalo.** Se han eliminado el cerebelo y la corteza cerebral. En lo que se refiere a la vía auditiva, las cifras aferentes del nervio auditivo forman el extremo final del caracol de los núcleos cocleares dorsal y ventral. A partir de ese sitio, casi todas las fibras cruzan la línea media y terminan en el tubérculo cuadrigémino posterior contralateral. A partir de ese punto las fibras establecen proyecciones con el cuerpo geniculado medial en el tálamo para llegar a la corteza auditiva situada en la circunvolución superior del lóbulo temporal. En lo que toca a la vía vestibular el nervio de igual nombre, termina en el núcleo vestibular ipsolateral. Casi todas las fibras de los conductos semicirculares terminan en las ramas superior e interna del núcleo vestibular y establecen proyecciones con núcleos que controlan los movimientos de los ojos. Muchas de las fibras que vienen del utrículo y el sáculo terminan en la rama lateral que establece proyecciones con la médula espinal. También terminan en neuronas que se proyectan al cerebelo y la formación reticular. Los núcleos vestibulares también establecen proyecciones con el tálamo y desde ese punto con la corteza somatosensitiva primaria. Las conexiones ascendentes de los núcleos de los pares craneales intervienen en los movimientos oculares.

del lenguaje de signos activa las zonas de asociación auditiva. Por lo contrario, los sujetos con ceguera adquirida en una etapa temprana son mejores para localizar el sonido en comparación con las personas con vista normal.

Los músicos representan otros ejemplos más de la plasticidad cortical. En ellos, el tamaño de las zonas auditivas activadas por los tonos musicales es mayor. Además, los violinistas han modificado la representación somatosensitiva de las áreas en las cuales se proyectan los dedos que utilizan para ejecutar sus instrumentos. Los músicos también tienen cerebelos más grandes en comparación con quienes no son músicos, tal vez a causa de los movimientos digitales precisos aprendidos.

Una zona de la circunvolución temporal posterosuperior conocida como **plano temporal**, situada entre la **circunvolución de Heschl** (circunvolución temporal transversa) y la **cisura de Silvio** (fig. 10-13). Tiene una forma casi triangular, más grande en el hemisferio cerebral izquierdo que en el derecho en casi tres cuartos de la población. Coincide en parte con el área de Wernicke en el hemisferio izquierdo y es probable que participe en el procesamiento auditivo del lenguaje. Una observación peculiar es que el plano temporal es más grande de lo normal en el lado izquierdo de los músicos y otros individuos con afinación perfecta. También es notable que esta asimetría en el tamaño esté ausente en las personas con esquizofrenia.

LOCALIZACIÓN DEL SONIDO

La valoración de la dirección de la cual emana un sonido en el plano horizontal depende de detectar la discrepancia en tiempo entre la llegada del estímulo en los dos oídos y la diferencia consiguiente en la fase de las ondas del sonido en los dos lados; esto también depende de que el sonido sea más intenso en el lado más cercano a la fuente. La diferencia de tiempo detectable, el cual puede ser de un mínimo de 20 μs, se considera el factor más importante a

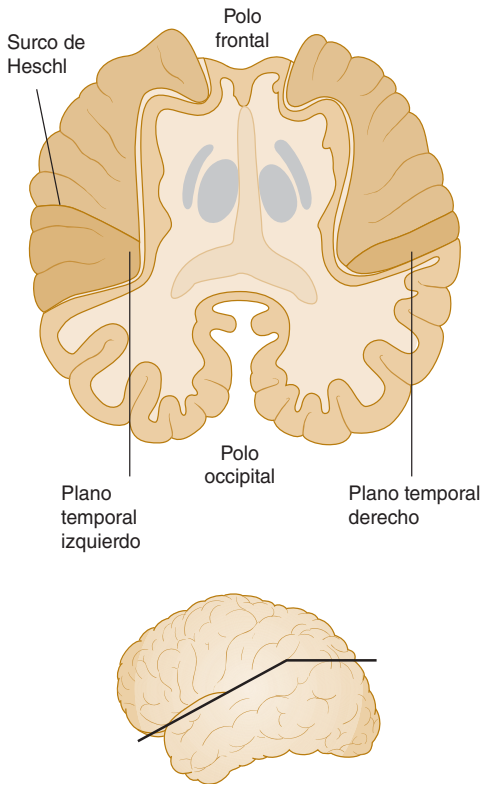


FIGURA 10-13 Asimetrías en el tamaño del plano temporal izquierdo y derecho mostradas en un cerebro cortado en sentido horizontal en el plano de la fisura de Silvio. La forma triangular del plano temporal es mayor en el hemisferio cerebral izquierdo que en el derecho en casi tres cuartos de la población. Esta región coincide en parte con el área de Wernicke en el hemisferio izquierdo y participa en el procesamiento auditivo del lenguaje. Plano de corte mostrado en el inserto inferior. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM [editors]; *Principles of Neural Science*, 3rd ed. New york, NY; McGraw-Hill, 1991.)

frecuencias menores de 3 000 Hz y la diferencia de intensidad más importante a frecuencias por arriba de los 3 000 Hz. Las neuronas en la corteza auditiva que reciben impulsos de los dos oídos responden en grado máximo o mínimo cuando se retrasa el tiempo de llegada de un estímulo a un oído en un periodo fijo en relación con el periodo de llegada al otro oído. Este periodo fijo varía de una neurona a otra.

Los sonidos que provienen directamente del frente del individuo difieren en calidad de los que se reciben de la parte posterior, en virtud de que cada pabellón auditivo (la región visible del oído externo) está girado levemente hacia delante. Además, los reflejos de las ondas de sonido de la superficie del pabellón se modifican a medida que los sonidos se mueven hacia arriba o hacia abajo y el cambio en las ondas de sonido es el principal factor para ubicar los sonidos en el plano vertical. La localización de los sonidos se altera bastante por lesiones de la corteza auditiva.

HIPOACUSIA

Esta última puede dividirse en dos categorías principales: conductiva (o de conducción) y neurosensitiva. **La hipoacusia conductiva** se refiere a la alteración en la transmisión del sonido en el oído externo o medio y tiene un efecto en todas las frecuencias de sonido. Entre las causas de sordera de conducción se hallan el taponamiento de los conductos auditivos externos con cerumen o cuerpos extraños, la otitis externa (inflamación del oído externo, "oído del nadador") y la otitis media (inflamación del oído medio) que produce acumulación de líquido, perforación de la membrana timpánica y osteoesclerosis, en la cual se resorbe el hueso y es restituido con hueso esclerótico que crece sobre la ventana oval.

La **hipoacusia neurosensitiva** muy a menudo es el resultado de la pérdida de células ciliares de la cóclea, pero asimismo tal vez se deba a alteraciones del VIII par o de las vías auditivas centrales. Suele alterar la capacidad para escuchar determinados tonos, en tanto otros no resultan afectados. Los antibióticos aminoglucósidos, como la estreptomicina o la gentamicina, obstruyen los conductos mecanosensibles en los estereocilios de las células ciliares y quizá propicien la degeneración de las células, con producción de hipoacusia neurosensitiva y alteraciones de la función vestibular. La lesión de las células ciliares externas por la exposición prolongada al ruido se acompaña de hipoacusia, véase el **recuadro clínico 10-1**. Otras causas comprenden los tumores del VIII par y el ángulo cerebelopontino, así como la lesión vascular en el bulbo raquídeo.

La agudeza auditiva suele medirse con un **audiómetro**, que emite al sujeto sonidos puros de frecuencias diversas a través de audífonos. Con cada frecuencia se cuantifica la intensidad umbral y se inserta en un gráfico el porcentaje de la audición normal. De ese modo, se cuenta con una medición objetiva del grado de sordera y un panorama de los "intervalos" sonoros más afectados.

La sordera por conducción y neurosensitiva puede distinguirse mediante pruebas sencillas con un **diapasón**. Tres de estas pruebas, denominadas así por los individuos que las crearon, se describen en el **cuadro 10-1**. Las pruebas de Weber y Schwabach demuestran el efecto de enmascaramiento importante del ruido ambiental sobre el umbral auditivo.

SISTEMA VESTIBULAR

Este puede dividirse en **aparato vestibular** y **núcleos vestibulares** ventrales. El primero, dentro del oído interno, detecta el movimiento y la posición de la cabeza y transduce esta información a una señal neural (fig. 10-3). Los segundos se ocupan principalmente de conservar la posición de la cabeza en el espacio. Los haces nerviosos que descienden desde estos núcleos median los ajustes de la cabeza sobre el cuello y de la cabeza sobre el cuerpo.

VÍA CENTRAL

En el ganglio vestibular, están situados los cuerpos celulares de las 19 000 neuronas que inervan las crestas y las máculas a cada lado. Cada nervio vestibular termina en el núcleo vestibular ipsolateral de cuatro partes y en el lóbulo floculonodular (fig. 10-12) del cerebelo no mostrado en la figura. Las fibras de los conductos semicirculares terminan principalmente en las divisiones superior y media del núcleo vestibular y se proyectan sobre todo a los núcleos que controlan el movimiento ocular. Las fibras provenientes del utrículo y el sáculo se proyectan predominantemente en la rama lateral (núcleo de Deiters) del núcleo vestibular y después

RECUADRO CLÍNICO 10-1

Hipoacusia

La hipoacusia es el defecto sensitivo más frecuente en los seres humanos. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, más de 270 millones de personas a nivel mundial tienen hipoacusia moderada o profunda y de tales casos 25% comenzaron en la niñez. Según los *National Institutes of Health*, en promedio, 15% de los estadounidenses de 20 a 69 años tiene hipoacusia de altas frecuencias, por la exposición a ruidos en el medio laboral o en actividades de recreación (**hipoacusia inducida por ruido; NIHL, *noise-induced hearing loss***). El ruido excesivo daña las células ciliadas internas y externas, pero las externas al parecer son más vulnerables. El empleo de diversas sustancias químicas también origina hipoacusia y ellas han recibido el nombre de **ototoxinas**; incluyen algunos antibióticos (estreptomicina); diuréticos con acción en asa de Henle (furosemida) y quimioterapéuticos basados en platino (cisplatino). Los fármacos ototóxicos mencionados dañan las células ciliares externas o la estría vascular. La **presbiacusia,** que es la hipoacusia gradual propia de la senectud, afecta a > 33% de personas con > 75 años y quizá se debe a la pérdida acumulativa y gradual de células ciliadas y neuronas. En muchos casos, la hipoacusia es un trastorno multifactorial causado por factores genéticos y ambientales.

Se ha demostrado que las mutaciones de un solo gen producen hipoacusia. Este tipo de hipoacusia es un trastorno monógeno con un modo de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al cromosoma X o mitocondrial. Las modalidades monógenas de hipoacusia pueden definirse como **sindrómicas** (hipoacusia vinculada con otras alteraciones) o **no sindrómica** (sólo hipoacusia). Casi 0.1% de los recién nacidos tiene mutaciones genéticas que causan hipoacusia. La hipoacusia no sindrómica por mutaciones genéticas puede aparecer inicialmente en los adultos más que en los niños y quizá contribuya a mucho del 16% de los adultos que padecen alteraciones auditivas de importancia. Hoy en día, se estima que los productos de 100 o más genes son esenciales para la audición normal y se han descrito *loci* para la hipoacusia en todos, excepto en cinco de los 24 cromosomas humanos. La mutación más frecuente que genera hipoacusia congénita es la de la proteína conexina 26. Esta anomalía impide el reciclamiento normal de iones potasio a través de las células sustentaculares. Las mutaciones en tres miosinas no musculares también dan lugar a hipoacusia. Estas son la miosina-VIIa, relacionada con la actina en los filamentos de la célula ciliar; la miosina-Ib, la cual probablemente es parte del "motor de adaptación" que ajusta la tensión en las uniones de las puntas y, la miosina-VI, que es esencial de alguna manera para la formación de cilios normales. La hipoacusia se vincula con formas mutantes de α-tectina, una de las principales proteínas presentes en la membrana tectorial. Un ejemplo de la hipoacusia sindrómica es el **síndrome de Pendred,** en el cual una proteína mutante del transporte de sulfato genera hipoacusia y bocio. Otro ejemplo es una modalidad del **síndrome de QT prolongado,** en el que el gen de una de las proteínas de los conductos de potasio, la **KVLQT1,** experimenta mutaciones. En la estría vascular, la forma normal de esta proteína es esencial para mantener la concentración elevada de iones potasio en la endolinfa y en el corazón ayuda a conservar un intervalo QT normal. Los individuos homocigotos para la mutante KVLQT1 son sordos y están predispuestos a las arritmias ventriculares y la muerte súbita que caracterizan al síndrome de QT prolongado. Las mutaciones de la proteína de membrana **bartina** causan hipoacusia, lo mismo que manifestaciones renales del síndrome de Bartter.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los **implantes cocleares** se utilizan para tratar a niños y adultos con hipoacusia grave. En Estados Unidos, la *U.S. Food and Drug Administration* señaló que hasta diciembre de 2012, se habían colocado dicho tipo de implantes a 324 000 personas a nivel mundial. Pueden ser utilizados en niños incluso de 12 meses de vida. Consisten en un micrófono (capta los sonidos ambientales), un procesador del habla (selecciona y dispone tales sonidos), un transmisor y receptor/estimulador (transforma los sonidos en impulsos eléctricos) y un conjunto de electrodos (envía los impulsos al nervio auditivo). Con el implante no se recupera la audición normal, pero genera una representación útil de los sonidos ambientales, a un sordo. Los que tienen hipoacusia de inicio en la vida adulta a quienes se coloca implantes cocleares pueden aprender a asociar las señales que genera con sonidos que recuerdan. Los niños a quienes se colocan los implantes junto con tratamiento intensivo al final podrán adquirir las capacidades de habla y lenguaje. Están en marcha investigaciones para el desarrollo de células que sustituyan a las células ciliadas del oído interno. Por ejemplo, investigadores de la Universidad de Stanford pudieron generar células similares a las ciliadas mecanosensibles, a partir de **células madre pluripotenciales y embrionarias** de ratones.

establecen proyecciones con la médula espinal (fascículo vestibuloespinal lateral).

Las fibras de los dos órganos mencionados también terminan en neuronas que establecen proyecciones con el cerebelo y la formación reticular. Los núcleos vestibulares se proyectan al tálamo y, desde allí, a dos partes de la corteza somatosensitiva primaria. Las conexiones ascendentes a los núcleos de los pares craneales se ocupan en gran parte de los movimientos oculares.

RESPUESTAS A LA ACELERACIÓN ANGULAR

La aceleración angular en el plano de un determinado conducto semicircular estimula sus crestas. La endolinfa, a causa de la inercia, es desplazada en dirección opuesta a la dirección de la rotación. El líquido empuja la cúpula, deformándola; esto dobla los filamentos de las células ciliares (fig. 10-3).

CUADRO 10-1 Pruebas frecuentes con un diapasón para distinguir entre hipoacusia neurosensitiva y conductiva

	Weber	Rinne	Schwabach
Método	La base del diapasón en vibración se coloca sobre el vértice del cráneo	La base del diapasón en vibración se coloca sobre la apófisis mastoides hasta que el sujeto ya no la escucha y luego se mantiene en el aire cerca del oído	Conducción ósea del paciente comparada con la de un sujeto normal
Normal	Se escucha igual en los dos lados	Escucha la vibración en el aire luego de concluir la conducción ósea	
Hipoacusia conductiva (un oído)	El sonido es más intenso en el oído enfermo por el efecto de enmascaramiento del ruido ambiental que está ausente en el lado enfermo	La vibración en el aire no se escucha después de terminar la conducción ósea	La conducción ósea mejor que la normal (el efecto de la conducción excluye el ruido enmascarado)
Hipoacusia neurosensitiva (un oído)	El sonido es más intenso en el oído normal	Se escucha la vibración en el aire luego de concluida la conducción ósea, siempre y cuando la hipoacusia nerviosa sea parcial	La conducción ósea es peor en comparación con la normal

Cuando se alcanza una velocidad de rotación constante, el líquido gira a la misma velocidad que el cuerpo y la cúpula vuelve a oscilar hacia la posición vertical. Cuando se detiene la rotación, la desaceleración da lugar al desplazamiento de la endolinfa en la dirección de la rotación y la cúpula se deforma en dirección opuesta a la que ocurre durante la aceleración. Regresa a la posición media en un lapso de 25 a 30 s. El movimiento de la cúpula en una dirección casi siempre causa incremento en la tasa de descarga de fibras nerviosas individuales de la cresta, en tanto el movimiento en la dirección opuesta suele inhibir la actividad neural **(fig. 10-14)**.

La rotación produce estimulación máxima de los conductos semicirculares muy cerca en el plano de rotación. Dado que los conductos a cada lado de la cabeza constituyen una imagen en espejo de los que se encuentran en el otro lado, la endolinfa es desplazada hacia la ampolla en un lado y se aleja de la misma en el otro. Por tanto, el patrón de estimulación que llega al cerebro varía con la dirección y también con el plano de rotación. La aceleración lineal probablemente no logra desplazar la cúpula y, por ende, no estimula las crestas. Sin embargo, existen considerables pruebas de que cuando se destruye una parte del laberinto, otras porciones asumen sus funciones. En el **recuadro clínico 10-2**, se describen los movimientos oculares característicos observados durante un periodo de rotación.

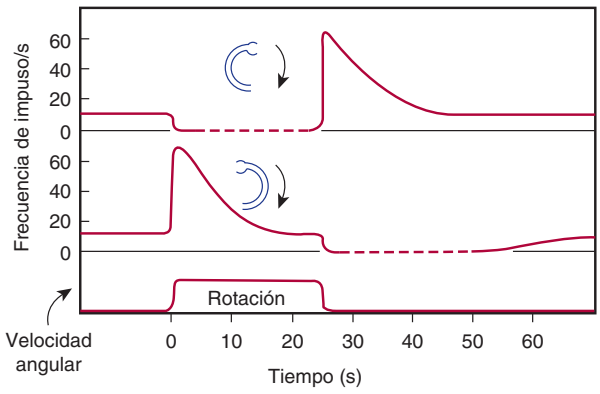


FIGURA 10-14 Respuestas de la ampolla a la rotación. Cronología promedio de la descarga de impulsos desde la ampolla de dos conductos semicirculares durante la aceleración angular, la rotación constante y la desaceleración. El movimiento de la cúpula en una dirección aumenta la frecuencia de descarga de fibras nerviosas individuales desde la cresta; el movimiento en la dirección opuesta inhibe la actividad neural. (Reproducida con autorización de Adrian ED: Discharge from vestibular receptors in the cat. J Physiol [Lond] 1943; Mar 25; 101(4);389-407.)

RESPUESTAS A LA ACELERACIÓN LINEAL

La mácula utricular reacciona a la aceleración horizontal y la sacular lo hace a la aceleración vertical. Los otolitos que rodean a la membrana, son más densos que la endolinfa y la aceleración en cualquier dirección los desplaza en sentido opuesto, con distorsión de los filamentos de la célula ciliar y generación de actividad en las fibras nerviosas. Las máculas tienen descargas tónicas cuando no hay movimiento de la cabeza, en virtud de la tracción que la fuerza de gravedad ejerce sobre los otolitos.

Los impulsos generados por estos receptores en parte intervienen en el **reflejo laberíntico de enderezamiento,** que corresponde a respuestas integradas, en su mayor parte en los núcleos del mesencéfalo. El estímulo para el reflejo es la inclinación de la cabeza, que estimula los órganos otolíticos; la reacción es una contracción compensadora de los músculos del cuello para mantener nivelada la cabeza. En gatos, perros y primates, las señales visuales pueden iniciar **reflejos ópticos de enderezamiento** que enderezan al animal aun cuando no se estimule el laberinto o el cuerpo. En el ser humano, la operación de estos reflejos conserva la cabeza en una posición estable y los ojos fijos en objetivos visuales pese a los estremecimientos y las sacudidas corporales cotidianos. Los reflejos se inician gracias a la estimulación vestibular que estira los músculos cervicales y por el movimiento de las imágenes visuales sobre la retina; así, las respuestas que aparecen son el **reflejo vestibulooocular** y otras contracciones reflejas muy precisas de los músculos del cuello y extraoculares.

Aunque la mayor parte de las reacciones a la estimulación de las máculas son de carácter reflejo, los impulsos vestibulares también llegan a la corteza cerebral.

RECUADRO CLÍNICO 10-2

Nistagmo

Se denomina **nistagmo** al movimiento de sacudida característico del ojo que se presenta al principio y al final de un periodo de rotación. En realidad, es un reflejo que mantiene la fijación visual en puntos estacionarios mientras el cuerpo gira, aunque no es iniciado por los impulsos visuales y está presente en los individuos ciegos. Cuando inicia la rotación, el ojo se mueve con lentitud en dirección opuesta a la dirección de la rotación, con conservación de la fijación de la vista (**reflejo vestibuloocular [VOR, *vestibiloocular reflex*]**). Cuando se alcanza el límite de este movimiento, los ojos rápidamente se cierran otra vez hasta un punto de fijación nuevo y luego una vez más se mueven con lentitud en la otra dirección. El componente lento es iniciado por impulsos de los laberintos vestibulares; el componente rápido es desencadenado por un centro presente en el tronco del encéfalo. A menudo el nistagmo es horizontal (es decir, los ojos se mueven en el plano horizontal), pero también puede ser vertical (cuando la cabeza está inclinada a un lado durante la rotación) o rotativo (cuando la cabeza está inclinada hacia delante). Por convención, la dirección del movimiento ocular en el nistagmo se identifica por la dirección del componente rápido. La dirección del componente rápido en el curso de la rotación es la misma que la de la rotación, pero el nistagmo posrotativo originado por el desplazamiento de la cúpula cuando la rotación se detiene, es en dirección opuesta. Cuando aparece el nistagmo en el reposo es un signo patológico. Dos ejemplos de tal anomalía son el **nistagmo congénito** que se identifica en recién nacidos y el **nistagmo adquirido** que aparece en etapa ulterior de la vida. En dichos casos clínicos el nistagmo persiste durante horas, en el reposo. El nistagmo adquirido se manifiesta en sujetos con una **fractura aguda del hueso temporal** que afecta los **conductos semicirculares** o después de daño al **lóbulo floculonodular** o estructuras de la línea media como el **núcleo fastigial**. También suele aparecer como resultado de apoplejía, esclerosis múltiple, lesión craneoencefálica y tumores cerebrales. También causan nistagmo algunos fármacos (en particular los anticonvulsivos), bebidas alcohólicas y sedantes.

Es posible usar la estimulación térmica para examinar la función del **laberinto vestibular**. Los conductos semicirculares son estimulados mediante la instilación de agua tibia (40°C) o fría (30°C) en el meato auditivo externo. La diferencia de temperatura establece corrientes de convección en la endolinfa con el movimiento consecutivo de la cúpula. En los sujetos sanos, el agua tibia genera nistagmo dirigido hacia el estímulo, en tanto el agua fría desencadena nistagmo que se dirige hacia el oído opuesto. Esta prueba se designa con la nemotecnia en inglés (**COWS**, ***C****old water nystagmus is* ***O****pposite sides,* ***W****arm water nystagmus is* ***S****ame side*: el nistagmo con el agua fría es hacia el lado opuesto; el nistagmo con agua tibia se dirige al mismo lado). En el caso de una lesión unilateral de la vía vestibular, el nistagmo se reduce o se anula en el lado de la lesión. Para evitar el nistagmo, el vértigo y la náusea cuando se irrigan los conductos auditivos en el tratamiento de las infecciones óticas, es importante estar seguro de que el líquido utilizado se encuentra a la temperatura corporal.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El nistagmo adquirido no tiene cura y el tratamiento depende de la causa primaria. Las medidas más indicadas incluyen corregir la causa de fondo (interrumpir el consumo de fármacos o drogas, la extirpación quirúrgica de un tumor). También se ha practicado la cirugía del músculo recto con buenos resultados para tratar algunos casos de nistagmo adquirido. Se puede lograr la corrección por corto tiempo del nistagmo con las inyecciones de **toxina botulínica**, que paraliza los músculos extraoculares.

Estos impulsos supuestamente intervienen en la percepción consciente del movimiento y aportan parte de la información necesaria para la orientación en el espacio. El **vértigo** es la sensación de rotación ante la falta de rotación real y es un síntoma destacado cuando un laberinto está inflamado.

ORIENTACIÓN ESPACIAL

La orientación en el espacio depende en parte de los impulsos de los receptores vestibulares, pero también son importantes las señales visuales. Información pertinente es proporcionada por los impulsos provenientes de los propiorreceptores en las cápsulas articulares, los cuales aportan datos concernientes a la posición relativa de las diversas partes del cuerpo e impulsos de los exterorreceptores cutáneos, sobre todo los receptores del tacto y la presión. Estos cuatro impulsos se sintetizan a un nivel cortical en una imagen continua de la orientación del individuo en el espacio. En el **recuadro clínico 10-3**, se describen algunos trastornos vestibulares frecuentes.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El oído externo encausa las ondas de sonido al meato auditivo externo y la membrana timpánica. Desde allí, las ondas de sonido pasan a través de tres huesecillos auditivos (martillo, yunque y estribo), los cuales se encuentran en el oído medio. El oído interno, o laberinto, contiene la cóclea y el órgano de Corti.
- Las células ciliares presentes en el órgano de Corti emiten las señales para la audición. Los estereocilios proporcionan un mecanismo para generar cambios en el potencial de membrana proporcionales a la dirección y la distancia de los movimientos de los cilios. El sonido es la sensación producida cuando las vibraciones longitudinales de las moléculas de aire chocan en la membrana timpánica.
- Los cambios tensionales generados por las ondas sonoras hacen que se desplace en forma vibratoria la membrana del tímpano; de ese modo, actúa como un resonador para reproducir las vibraciones de la fuente sonora. Los huesecillos del oído constituyen un sistema de "palancas" para convertir

RECUADRO CLÍNICO 10-3

Trastornos vestibulares

Los trastornos del equilibrio vestibular son la novena causa más frecuente de consultas a un médico de atención primaria. Es uno de los motivos más habituales por los cuales las personas de edad avanzada buscan atención médica. A menudo los pacientes describen alteraciones del equilibrio, como vértigos, mareos, lipotimias y cinetosis. Ni las lipotimias ni los mareos necesariamente constituyen un síntoma de trastornos vestibulares, pero el **vértigo** es un síntoma destacado de una anomalía del oído interno o del sistema vestibular, sobre todo cuando un laberinto está inflamado.

El **vértigo postural paroxístico benigno** es el trastorno vestibular más frecuente, caracterizado por episodios de vértigo cuando ocurren cambios específicos en la posición del cuerpo (p. ej., girarse sobre la cama, encorvarse). Una posible causa es la separación del **otoconio** del utrículo de la membrana del otolito, que se aloja en la cúpula del conducto semicircular posterior. Esto causa desviaciones anómalas cuando la cabeza cambia de posición en relación con la gravedad.

La **enfermedad de Ménière** es una alteración del oído interno que produce vértigo o mareo intenso, acufenos, hipoacusia fluctuante y la sensación de presión o dolor en el oído afectado que dura varias horas. Los síntomas pueden presentarse de manera súbita y experimentar recurrencias diarias o en escasas ocasiones. La hipoacusia al principio es transitoria, pero puede tornarse permanente. Tal vez la fisiopatología implique una reacción inmunitaria. Una respuesta inflamatoria incrementa el volumen de líquido dentro del laberinto membranoso, al grado que lo rompe y permite la mezcla de la endolinfa con la perilinfa. La prevalencia mundial de la enfermedad de Ménière es de unos 12 casos por 1 000 personas. Se diagnostica con mayor frecuencia entre los 30 y los 60 años y afecta por igual a los dos géneros

La náusea, cambios de la presión arterial, diaforesis, palidez y vómito, que son síntomas bien conocidos de la **cinetosis,** son producidos por la estimulación vestibular excesiva y ocurren cuando llega información opuesta a los sistemas vestibular y otros sistemas sensitivos. Los síntomas probablemente se deben a reflejos mediados a través de conexiones vestibulares en el tronco del encéfalo y el lóbulo floculonodular del cerebelo. La **cinetosis espacial** (náusea, vómito y vértigo que experimentan los astronautas) sobreviene cuando hay exposición primaria a la microgravedad y a menudo se disminuye después de algunos días del vuelo en el espacio. Tal vez se experimente recurrencia con la reentrada, a medida que vuelve a aumentar la fuerza de gravedad. Se considera que esto se debe a discordancias en los impulsos neurales creadas por los cambios en los impulsos provenientes de algunas partes del aparato vestibular y otros sensores de gravedad, sin los cambios correspondientes en los demás impulsos de orientación espacial.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los síntomas del vértigo posicional paroxístico benigno (PPBV) suelen ceder en el curso de semanas o meses, pero si es necesario el tratamiento, una opción sería la técnica llamada **reposicionamiento de otolitos;** consiste en maniobras sencillas y lentas de modo que se coloque la cabeza del enfermo para que las otoconias se desplacen desde los conductos semicirculares y vuelvan al vestíbulo que tiene el utrículo. No hay cura de la enfermedad de Ménière pero es posible disminuir los síntomas al aminorar la retención de líquidos por medio de cambios en la alimentación (dieta hiposódica o sin sodio, abstenerse de cafeína y de alcohol) o utilizar fármacos diuréticos (como la **hidroclorotiazida**). Las personas con enfermedad de Ménière suelen mejorar con fármacos usados para aliviar los síntomas de vértigo. Los **vestíbulosupresores** como la **meclizina** (un **antihistamínico**) aplacan la excitabilidad del laberinto en el oído medio y bloquean la conducción en la vía vestibulocerebelosa de dicha zona del oído. La cinetosis suele evitarse con antihistamínicos o **escopolamina,** un **antagonista de los receptores muscarínicos colinérgicos.**

las vibraciones de la membrana timpánica en movimientos del estribo contra la rampa vestibular del caracol llena de perilinfa.

- La actividad dentro de la vía auditiva pasa desde las fibras aferentes del VIII par craneal hasta los núcleos cocleares dorsales y ventrales y de los tubérculos cuadrigéminos inferiores al cuerpo geniculado interno talámico y luego a la corteza auditiva.
- La intensidad se correlaciona con la amplitud de una onda de sonido, el tono con la frecuencia y el timbre con las vibraciones armónicas.
- La hipoacusia conductiva se debe a alteraciones de la transmisión del sonido en el oído externo o medio y repercute en todas las frecuencias de sonido. La hipoacusia neurosensitiva suele deberse a la pérdida de las células ciliares de la cóclea pero también puede presentarse tras la lesión del VIII par o de las vías auditivas centrales. Es posible diferenciar las hipoacusias por conducción y neurosensitiva por medio de pruebas sencillas con un diapasón.
- La aceleración angular estimula las crestas del conducto semicircular, desplaza la endolinfa en una dirección opuesta a la dirección de la rotación, deforma la cúpula y dobla la célula ciliar. El utrículo responde a la aceleración horizontal y el sáculo a la aceleración vertical. La aceleración en cualquier dirección desplaza los otolitos, con distorsión de los filamentos de la célula ciliar y generación de estímulos neurales.
- La orientación espacial depende de los impulsos desde los receptores vestibulares, las señales visuales, los propiorreceptores en las cápsulas articulares y los receptores cutáneos al tacto y la presión.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Una mujer de 45 años que acudió a su médico por presentar vértigo, tinnitus e hipoacusia de inicio repentino en el oído izquierdo, náusea y vómito; fue el segundo episodio en los últimos meses. Se refirió al otorrinolaringólogo para descartar enfermedad de

Ménière. De los planteamientos siguientes: ¿cuál o cuáles describen con exactitud las funciones del oído externo, medio o interno?

A. Las ondas sonoras son "concentradas" por medio del oído externo al conducto auditivo externo y pasan al interior a través de la membrana del tímpano
B. El caracol del oído interno contiene receptores para la audición; los conductos semicirculares tienen receptores que reaccionan a los movimientos de la cabeza en todas direcciones, los otolitos contienen receptores que responden a la rotación
C. La contracción de los músculos del martillo y del estribo en el oído medio hacen que el mango del primero sea desplazado hacia afuera y la placa del segundo sea llevada hacia adentro
D. Las ondas sonoras son transformadas por la membrana del tímpano y los huesecillos del oído en movimientos de la lámina obturatriz del martillo
E. Los conductos semicirculares, el utrículo y el sáculo del oído medio realizan funciones para la conservación del equilibrio corporal.

2. Un varón de 45 años con cáncer testicular recibió quimioterapia con cisplatino. Señaló la aparición de reacciones adversas que incluyeron cambios en el gusto, insensibilidad y hormigueo de las yemas de los dedos y menor claridad en la percepción de sonidos. Cuando el daño de las células ciliadas externas es mayor que el de las internas:

A. se perturba la percepción de la aceleración vertical
B. disminuye la concentración de K^+ en la endolinfa
C. disminuye la concentración de K^+ en la perilinfa
D. se produce hipoacusia grave
E. las células ciliadas afectadas no se acortan al quedar expuestas al sonido.

3. De las afirmaciones siguientes :¿cuál es la acertada?

A. La prestina es la proteína motora de las células ciliadas internas
B. Los huesecillos del oído actúan como un sistema de palancas para transformar las vibraciones resonantes de la membrana del tímpano en movimientos del estribo contra la rampa timpánica llena de endolinfa
C. La intensidad del sonido guarda relación directa con la amplitud de las ondas sonoras y la altura muestra relación inversa con la frecuencia de dichas ondas
D. La conducción de las ondas sonoras al líquido del oído interno a través de la membrana del tímpano y los huesecillos auditivos ha sido llamada conducción ósea
E. Los sonidos de tono alto (agudos) generan ondas que alcanzan el máximo cerca de la base del caracol; los sonidos de tono bajo (graves) generan ondas que alcanzan su máximo cerca del vértice.

4. Un hombre de 40 años de edad, empleado como obrero en la construcción de carreteras por casi 20 años, acudió a su médico para comunicarle que recientemente comenzó a notar dificultades en la audición durante las conversaciones normales. La prueba de Weber que se le realizó, demostró que el sonido de un diapasón en vibración se localizaba hacia el oído derecho. La prueba de Schwabach comprobó que la conducción ósea se hallaba por debajo de lo normal. Una prueba de Rinne proporcionó datos de alteración de las conducciones aérea y ósea, pero que la conducción aérea duraba más en comparación con la ósea. El diagnóstico registrado fue:

A. hipoacusia sensitiva en los dos oídos
B. hipoacusia conductiva en el oído derecho
C. hipoacusia sensitiva en el oído derecho
D. hipoacusia conductiva en el oído izquierdo
E. hipoacusia neurosensitiva en el oído izquierdo.

5. ¿Cuál sería el diagnóstico si un paciente tuviese los siguientes resultados en las pruebas? La prueba de Weber demostró que el sonido de un diapasón en vibración era más intenso que lo normal; la prueba de Schwabach comprobó que la conducción ósea era mejor que la normal; y la prueba de Rinne encontró que la conducción aérea no duraba más que la conducción ósea.

A. Hipoacusia sensitiva en los dos oídos
B. Hipoacusia de conducción en los dos oídos
C. Audición normal
D. Hipoacusia sensitiva y de conducción
E. Un posible tumor en el VIII par craneal.

6. La vía auditiva:

A. y la vía vestibular establecen una sinapsis con el cerebelo
B. y la vía vestibular establecen proyecciones con las mismas regiones de la corteza cerebral
C. está compuesta de fibras aferentes del octavo par craneal, los núcleos cocleares dorsal y ventral, el tubérculo cuadrigémino anterior, el cuerpo geniculado lateral y la corteza auditiva
D. está compuesta de fibras aferentes del octavo par craneal, los núcleos cocleares dorsal y ventral, los tubérculos cuadrigéminos posteriores, el cuerpo geniculado medial y la corteza auditiva
E. no está sometido a plasticidad como las vías visuales.

7. Un estudiante sano de medicina aceptó ser sometido voluntariamente a la valoración de su sistema vestibular para una demostración didáctica. Se espera que la dirección de su nistagmo sea vertical cuando se le somete a rotación:

A. después de lavar con agua caliente uno de sus oídos
B. cuando se lleva la cabeza hacia atrás
C. después de lavar con agua fría ambos oídos
D. cuando se flexiona la cabeza hacia los lados
E. cuando la cabeza se flexiona hacia adelante.

8. En el utrículo, los "resortes superiores" en las células ciliadas participan en:

A. formación de perilinfa
B. despolarización de la estría vascular
C. movimientos de la membrana basal
D. percepción del sonido
E. regulación de los conductos iónicos activados por distorsión.

9. El nistagmo posrotatorio es causado por el movimiento continuado de:

A. humor acuoso sobre el cuerpo ciliar en el ojo
B. líquido cefalorraquídeo sobre las porciones del tallo encefálico que contienen los núcleos vestibulares
C. endolinfa en los conductos semicirculares, con el doblamiento consecutivo de la cúpula y la estimulación de las células ciliares
D. endolinfa hacia el helicotrema
E. perilinfa sobre las células ciliares que tienen sus filamentos embebidos en la membrana tectorial.

10. Un paciente ingresa al hospital para la valoración de una hipoacusia. Se le detecta renina plasmática elevada, aunque su presión arterial es de 118/75 mmHg. ¿La mutación de cuál gen individual puede explicar estos datos?

A. El gen para la bartina
B. El gen para los conductos de sodio
C. El gen para la renina
D. El gen para el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
E. El gen para la tirosina hidroxilasa.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Angelaki DE, Cullen KE: Vestibular system: The many facets of a multimodal sense. Annu Rev Neurosci 2008;31:125.

Ashmore J: Cochlear outer hair cell motility. Physiol Rev 2008;88:173.

Baloh RW, Halmagyi M: *Disorders of the Vestibular System*. Oxford University Press, 1996.

Eatock RA, Songer JE: Vestibular hair cells and afferents: Two channels for head motion signals. Annu Rev Neurosci 2011;34:501.

Highstein SM, Fay RR, Popper AN (editors): *The Vestibular System*. Springer, 2004.

Hudspeth AJ: How the ear's works work. Nature 1989;341:397.

Oertel D, Fay RR, Popper AN (editors): *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway*. Springer, 2002.

Oshima K, Shin K, Diensthuber M, Peng AW, Ricci AJ, Heller S. Mechanosensitive hair cell-like cells from embryonic and induced pluripotent stem cells. Cell 2010;141:704.

Pickles JO: *An Introduction to the Physiology of Hearing*, 2nd ed. Academic Press, 1988.

Richardson GP, Boutet-de Monvel J, Petit C: How the genetics of deafness illuminates auditory physiology. Annu Rev Physiol 2011;73:311.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 2001;81:1305.

Vollrath MA, Kwan KY, Corey DP: The micromachinery of mechanotransduction in hair cells. Annu Rev Neurosci 2007;30:339.

Willems PJ: Genetic causes of hearing loss. N Engl J Med 2000;342:1101.

CAPÍTULO 11

Olfato y gusto

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las características fundamentales de los elementos nerviosos en el epitelio y en el bulbo olfatorios.
- Describir la transducción de señales en los receptores de olores.
- Describir la vía por la cual los impulsos generados en el epitelio olfatorio llegan a la corteza olfatoria.
- Señalar el sitio y la composición celular de las yemas gustativas.
- Nombrar los cinco receptores principales del gusto y los mecanismos de transducción de señales en ellos.
- Señalar las vías por las cuales los impulsos generados en los receptores del gusto llegan a la corteza insular.

INTRODUCCIÓN

El **olfato** y el **gusto** suelen clasificarse como sentidos viscerales por su íntima relación con la función gastrointestinal. Desde el punto de vista fisiológico hay relación mutua entre ambos. El sabor de diversos alimentos es, en gran parte, una combinación de su sabor y de su olor. En consecuencia, muchos de los alimentos pueden tener un "sabor diferente" si la persona tiene un resfriado que disminuye el sentido del olfato. Los receptores del olfato y del gusto son **quimiorreceptores** estimulados por moléculas disueltas en el moco del interior de la nariz, y la saliva en la boca. Los estímulos nacen de fuentes externas, por lo que se han clasificado como **exteroceptores** a tales estructuras. Las sensaciones que cursan por el olfato y el gusto permiten a las personas diferenciar entre 30 millones de compuestos (según se ha estimado) presentes en alimentos, predadores y cónyuges, y transformar la información recibida en conductas apropiadas.

OLFATO

EPITELIO Y BULBO OLFATORIOS

Las **neuronas sensitivas olfatorias** están situadas en una zona especializada de la mucosa nasal, el llamado **epitelio olfatorio** amarillento y pigmentado. En los perros y otros animales que tienen altamente desarrollado el sentido del olfato (animales macrosmáticos), es grande la zona cubierta por dicha membrana, en tanto que en los animales microosmáticos como los humanos, tal superficie es pequeña. En estos últimos, abarca un área de 10 cm^2 en el techo de la cavidad nasal, cerca del tabique (fig. 11-1). Se ha dicho que el epitelio olfatorio está en un sitio del cuerpo en que el sistema nervioso está en estrecha cercanía con el mundo exterior.

El epitelio olfatorio de los seres humanos contiene unos 50 millones de neuronas bipolares sensitivas olfatorias intercaladas con **células de apoyo similares a glía (sustentaculares)** y las **células madre basales**; estas últimas generan nuevas neuronas olfatorias cuando se necesita reponer las dañadas en la exposición al entorno. El epitelio olfatorio está cubierto de una fina capa de moco secretada por las células sustentaculares y las **glándulas de Bowman,** que están por debajo del epitelio.

Cada neurona olfatoria sensitiva tiene una dendrita gruesa y corta que sobresale en la cavidad nasal, en donde termina en una protuberancia que contiene 6 a 12 **cilios** (fig. 11-1). En los seres humanos los cilios son prolongaciones amielínicas de 5 a 10 μm de longitud y 0.1 a 2 μm de diámetro que sobresalen dentro del moco que cubre el epitelio. Las moléculas **odoríferas** (sustancias químicas) se disuelven en el moco y se unen a **receptores odoríferos** en los cilios de las neuronas olfatorias. El moco genera el entorno molecular y iónico adecuado para la detección de olores.

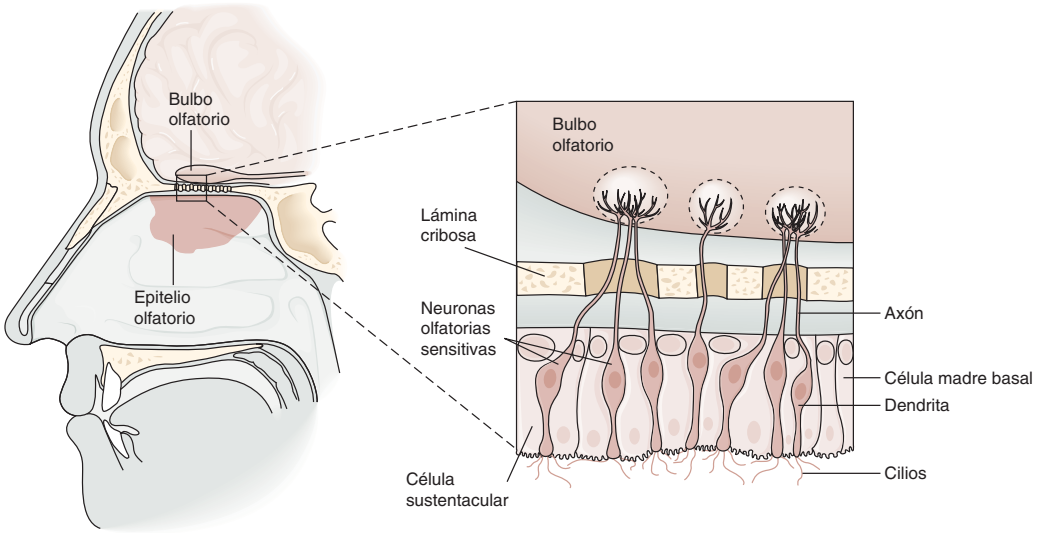


FIGURA 11-1 Estructura del epitelio olfatorio. Se conocen tres tipos de células: neuronas olfatorias, células sustentaculares y células madre basales, en la base del epitelio. Cada neurona olfatoria posee una dendrita que sobresale en la superficie epitelial. Innumerables cilios se destacan por fuera de la capa mucosa que reviste el interior de las vías nasales. Las sustancias olorosas se unen a receptores específicos en los cilios (para olores) e inducen una cascada de fenómenos que culmina en la generación de potenciales de acción en el axón sensitivo. Cada neurona olfatoria sensitiva tiene un solo axón que se proyecta en el bulbo olfatorio, pequeña estructura ovoide que está sobre la lámina cribosa del etmoide. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]; *Principles of Neural Science,* 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

Los axones de las neuronas olfatorias (primer par craneal) pasan a través de la lámina **cribosa** del etmoides y penetran en los **bulbos olfatorios** (fig.11-1); en dichos bulbos, los axones de tales neuronas establecen contacto con las dendritas primarias de las **células mitrales** y las **células en penacho** (fig. 11-2) para formar unidades sinápticas anatómicamente independientes llamadas **glomérulos olfatorios**. Los bulbos olfatorios también contienen **células periglomerulares,** que son neuronas inhibidoras que conectan entre sí los glomérulos y las **células granulosas** que no tienen axones y que establecen sinapsis recíprocas con las dendritas laterales de las células mitrales y en penacho (fig. 11-2). En esta sinapsis las células mitrales o las de penacho excitan a la célula granulosa por medio de la liberación de **glutamato** y las células granulosas a su vez inhiben a los dos tipos de células mencionadas, por medio de la liberación de **GABA**.

En el epitelio olfatorio se identifican terminaciones libres de fibras trigeminianas del dolor; son estimuladas por sustancias irritantes, lo cual da su "olor" característico a sustancias como la menta, el mentol y el cloro. La activación de las terminaciones por sustancias irritantes para las vías nasales también desencadena estornudos, epífora, inhibición respiratoria y otros reflejos.

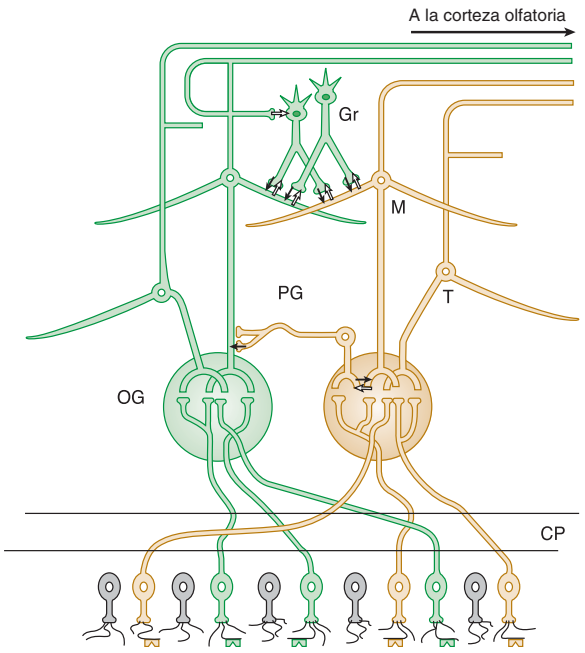


FIGURA 11-2 Circuitos nerviosos básicos en el bulbo olfatorio. Las células receptoras olfatorias, que tienen un tipo de receptor de olores establecen proyecciones con un glomérulo olfatorio (OG), en tanto que las células receptoras olfatorias con otro tipo de receptor establecen proyecciones a un glomérulo olfatorio diferente. Las flechas negras indican la inhibición por medio de la liberación de GABA y las flechas blancas significan conexiones excitadoras a través de la liberación de glutamato. CP, lámina cribosa; Gr, célula granulosa; M, célula mitral, PG, célula periglomerular; T, célula en penacho. (Reproducido con autorización de Mori K, *et al.*: The olfactory bulb: coding and processing of odor molecular information. Science 1999;286(5440);711-715.)

CORTEZA OLFATORIA

Las células en penacho son más pequeñas que las mitrales y tienen axones más delgados, pero son semejantes desde el punto de vista funcional. Los axones de las células mitrales y en penacho pasan en sentido posterior a través de la **estría olfatoria lateral** para terminar en las dendritas apicales de las neuronas piramidales en cinco regiones de la **corteza olfatoria: núcleo olfatorio anterior, tubérculo olfatorio, corteza piriforme, amígdala y corteza entorrinal** (fig. 11-3). A partir de estas regiones la información viaja directamente

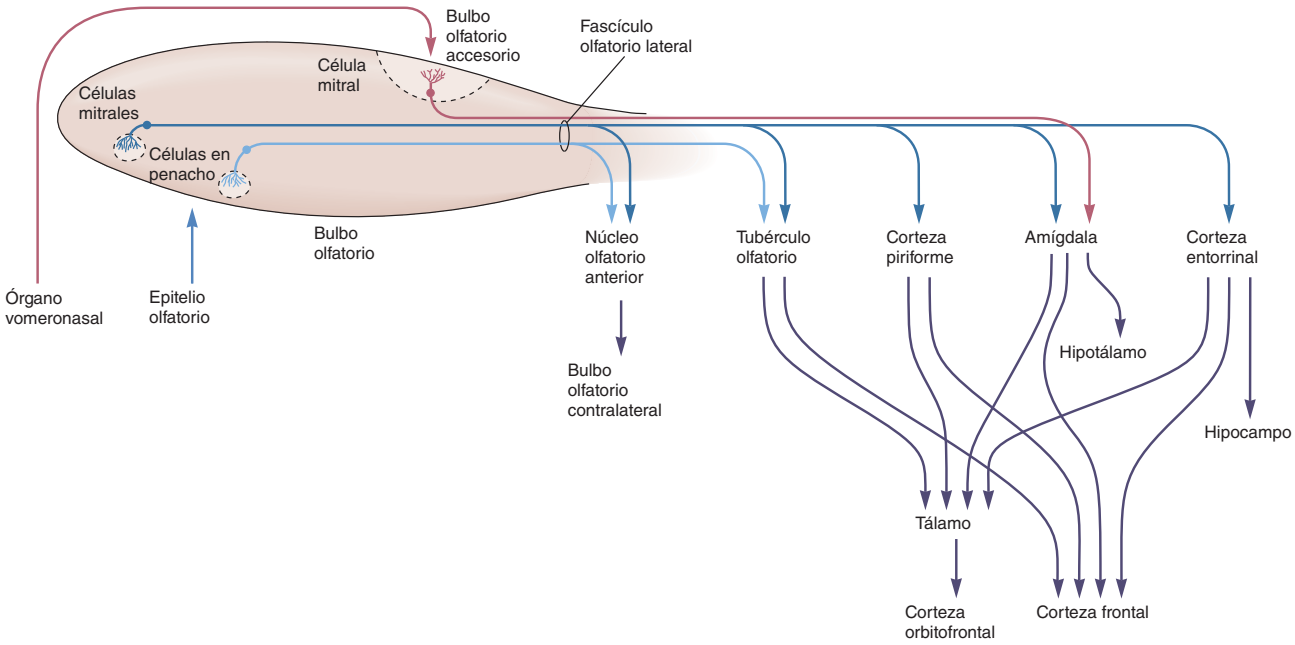


FIGURA 11-3 Esquema de la vía olfatoria. La información es transmitida desde el bulbo olfatorio por medio de axones de las neuronas mitrales y de relevo "en penacho" en la vía olfatoria lateral. Las células mitrales establecen proyecciones con cinco regiones de la corteza olfatoria: núcleo olfatorio anterior, tubérculo olfatorio, corteza piriforme y partes de la amígdala y la corteza entorrinal. Las células en penacho establecen proyecciones con el núcleo olfatorio anterior del tubérculo olfatorio; las células mitrales en el bulbo accesorio establecen conexiones solo con la amígdala. La discriminación consciente de los olores depende de la neocorteza (cortezas orbitofrontal y frontal). Los aspectos emotivos de la olfacción son producto de las proyecciones límbicas (amígdala e hipotálamo). (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science,* 4 th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

hasta la corteza frontal o por medio del tálamo, a la corteza orbitofrontal. La discriminación consciente de los olores depende de la vía que llega a la corteza orbitofrontal, y la activación de tal vía por lo común es más intensa en el lado derecho que en el izquierdo; de este modo, la representación cortical del olfato es asimétrica. Es probable que la vía que llega a la amígdala participe en las respuestas emocionales a estímulos olfatorios, y la que llega a la corteza entorrinal se refiera de los "recuerdos" olfatorios.

En los roedores y otros mamíferos la cavidad nasal contiene otra zona de epitelio olfatorio, que está situada en el tabique nasal en un **órgano vomeronasal** desarrollado, que tiene como función percibir olores que actúan como **feromonas**. Las neuronas sensitivas vomeronasales establecen proyecciones con el **bulbo olfatorio accesorio (fig. 11-3),** y de ese punto siguen a la amígdala y el hipotálamo, que intervienen en la conducta reproductiva y de consumo de alimentos. Los estímulos de entrada vomeronasales tienen enorme importancia en las funciones mencionadas. Un ejemplo sería el bloqueo del embarazo en ratones; las feromonas del macho de una subespecie diferente impiden el embarazo en caso de que hubiera apareamiento con él, pero el bloqueo no aparece en caso del apareamiento con un ratón de la misma subespecie. El órgano vomeronasal tiene unos 100 receptores acoplados a la proteína G, cuya estructura es diferente de la del resto del epitelio olfatorio.

Dicho órgano no se desarrolla bien en los seres humanos, pero en una concavidad del tercio anterior del tabique nasal aparece una zona anatómicamente separada y con peculiaridades bioquímicas de epitelio olfatorio, que al parecer constituye una estructura homóloga. Hay datos de la existencia de feromonas en seres humanos y una relación íntima entre el olfato y la función sexual. Es posible que la propaganda de perfumes aproveche tal característica. Se dice que el sentido del olfato es más agudo en mujeres que en varones, y este aumenta en la fecha de ovulación. El olfato y en menor medida, el gusto, tienen la capacidad propia de desencadenar recuerdos antiguos y a largo plazo, hecho aprovechado por novelistas y documentado por los psicólogos experimentales.

RECEPTORES DE OLORES Y TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

El aparato olfatorio ha recibido enorme atención en años recientes por el dilema biológico desconcertante, de la forma en que un sencillo órgano sensitivo como el epitelio olfatorio y su representación encefálica que al parecer no tiene una gran complejidad, median la discriminación de más de 10 000 olores diferentes. Parte de la solución a tal dilema reside en el hecho de que existen innumerables receptores de diferentes olores.

Se sabe que existen unos 500 genes olfatorios funcionales en los seres humanos, que comprenden en promedio, 2% del genoma humano. Las secuencias de aminoácidos de los receptores de olores son muy diversas, pero todos ellos son **receptores acoplados a proteína G** (**GPCR, *G protein coupled receptors***). Cuando una molécula odorífera se une a su receptor se disocian las subunidades de la proteína G (α,β y γ) **(fig.11-4).**

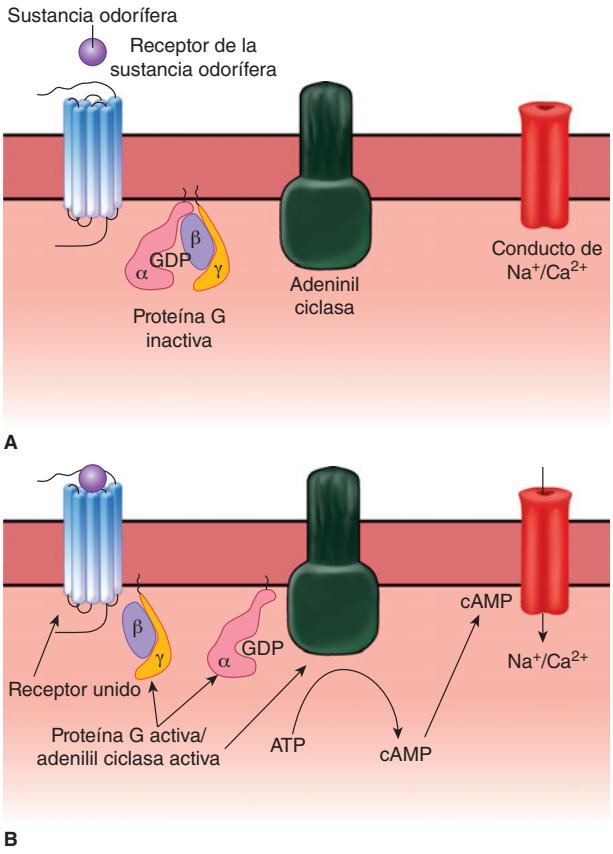


FIGURA 11-4 Transducción de señales en un receptor de olores. **A)** los receptores olfatorios son ejemplo de receptores acoplados a proteína G; es decir, están vinculados con tres subunidades de la proteína G (α, β y γ). **B)** Cuando una sustancia odorífera se une a los receptores, se disocian las subunidades. La subunidad α de las proteínas G activa la adenilil ciclasa, para catalizar la producción de cAMP y esta última actúa como segundo mensajero para abrir los conductos catiónicos. La penetración de sodio y calcio causa despolarización.

La subunidad α activa a la adenilil ciclasa para catalizar la producción de cAMP que actúa como segundo mensajero para abrir conductos catiónicos e incrementar la permeabilidad a Na^+, K^+ y Ca^{2+}. El efecto neto lo constituye una corriente de calcio dirigida al interior, que genera el **potencial de receptor graduado**; dicho potencial abre los conductos de cloruro activados por calcio y despolariza aún más la célula, por los mayores niveles de cloruro intracelulares en las neuronas olfatorias sensitivas. En caso de que el estímulo sea lo suficientemente intenso para que rebase el umbral del potencial receptor, se desencadena un potencial de acción en el **nervio olfatorio** (primer par craneal).

La segunda parte de la solución del dilema de la forma en que se detectan 10 000 olores diferentes reside en la organización nerviosa de la vía olfatoria. Existen millones de neuronas sensitivas olfatorias, pero cada una expresa solo uno de los 500 genes olfatorios. Cada neurona envía proyecciones a uno o dos glomérulos (fig. 11-2), y así se tiene un mapa bidimensional peculiar del bulbo olfatorio que es único de ese solo olor. Las células mitrales con sus glomérulos establecen proyecciones en partes diferentes de la corteza olfatoria.

Los glomérulos olfatorios muestran inhibición lateral mediada por las células periglomerulares y las granulosas; ello "afina" y enfoca las señales olfatorias. Además, el potencial de campo extracelular de cada glomérulo oscila, y las células granulosas al parecer regulan la frecuencia de la oscilación. Se desconoce la función exacta de este último fenómeno, pero probablemente también es útil para "enfocar" las señales olfatorias que llegan a la corteza cerebral.

UMBRAL DE DETECCIÓN DE OLORES

Las moléculas que emiten olores (**odoríferas**) por lo regular son pequeñas y contienen de 3 a 20 átomos de carbono; las moléculas con el mismo número de átomos pero con configuraciones estructurales distintas generan olores diferentes. Entre las características de las sustancias con olores intensos se encuentran un contenido relativamente grande de agua y su liposolubilidad. En el **recuadro clínico 11-1** se describen algunas anomalías frecuentes en la detección de olores.

Los **umbrales de detección de olores** son las concentraciones mínimas de una sustancia química que es posible detectar. La gran diversidad de umbrales ilustra la extraordinaria sensibilidad de los receptores odoríferos. Ejemplos de sustancias detectadas en concentraciones muy bajas son el ácido sulfhídrico (0.0005 partes por millón, ppm); el ácido acético (0.016 ppm), el queroseno (0.1 ppm) y la gasolina (0.3 ppm). En el otro extremo del espectro, algunas sustancias tóxicas son inodoras; tienen umbrales de detección odorífera mayores que las concentraciones letales. Un ejemplo de tales sustancias es el bióxido de carbono que se detecta a razón de 74 000 ppm, pero es letal en el nivel de 50 000 ppm. No todos los individuos tienen el mismo umbral de detección para un odorífero particular. Una persona puede detectar e identificar un odorífero en una concentración particular, en tanto que otra apenas si lo percibe.

La discriminación olfatoria es extraordinaria. Por otra parte, es baja la identificación de diferencias en la intensidad de cualquier olor en particular. Es necesario cambiar en promedio, 30% la concentración de la sustancia odorífera, para detectar la diferencia. En el umbral de discriminación visual similar, ello equivaldría a un cambio de 1% en la intensidad de la luz. La dirección de la cual proviene un olor suele estar indicada por una diferencia mínima en el lapso en que llegan las moléculas odoríferas a las dos fosas nasales.

PROTEÍNAS QUE SE UNEN A SUSTANCIAS ODORÍFERAS

El epitelio olfatorio contiene una o más **proteínas que se unen a sustancias odoríferas (OBP, *odorant-binding proteins*),** producidas por las células sustentaculares y liberadas en el espacio extracelular. Se ha aislado una OBP de 18 kda que es propia de la cavidad nasal y probablemente existen otras proteínas similares. Dicha proteína muestra notable homología con otras del cuerpo identificadas como portadoras de pequeñas moléculas lipófilas. En el caso del gusto al parecer existe una proteína de unión similar; dichas OBP pueden actuar en varias formas. En la primera, concentran las sustancias odoríferas y las transfieren a los receptores; en la segunda, pueden "dividir los ligandos hidrófobos" que cursan por el aire y llevarlos a la fase acuosa. En tercer lugar, pueden secuestrar las sustancias odoríferas y alejarlas del sitio de reconocimiento de olores para permitir así la "eliminación" de olores.

RECUADRO CLÍNICO 11-1

Anomalías en la detección de olores

La **anosmia** (incapacidad de percibir olores) y la **hiposmia** o **hipestesia** (disminución de la sensibilidad olfatoria) pueden ser consecuencia de congestión nasal sencilla o de pólipos nasales. También puede ser un signo de trastornos más graves como daño de los nervios olfatorios a causa de fracturas de la lámina cribosa o de traumatismo craneoencefálico, tumores como neuroblastomas o meningiomas e infecciones de vías respiratorias (p. ej., abscesos). La **anosmia congénita** es un cuadro poco común en que la persona nace sin la capacidad de percibir olores. El uso duradero de descongestivos nasales también puede causar anosmia y en sujetos con enfermedad de Alzheimer suele detectarse daño de los nervios olfatorios. En Estados Unidos, según datos de los *National Institutes of Hetalth*, 1 a 2% de la población estadounidense <65 años presenta pérdida importante del olfato. Sin embargo, el envejecimiento se acompaña de anomalías en la percepción de olores; 50% de las personas entre 65 y 80 años y >75% de las que tienen más de 80 años tienen una menor capacidad para identificar olores. Ante la relación muy cercana entre el gusto y el olfato, la anosmia se acompaña de disminución de la sensibilidad gustativa (**hipogeusia**). La anosmia suele ser permanente en casos de daño del nervio olfatorio u otros elementos nerviosos en la vía olfatoria. Además de la incapacidad de disfrutar aromas agradables y toda la gama de sabores, los sujetos con anosmia están en peligro, porque no detectan olores de sustancias peligrosas como la fuga de gas butano, incendios y alimentos descompuestos. La **hiperosmia** (mayor sensibilidad olfativa) es menos frecuente que la hiposmia, pero las embarazadas por lo común se vuelven demasiado sensibles a algunos olores. La **disosmia (**distorsión del sentido del olfato) puede ser causada por entidades como infecciones de senos paranasales, daño parcial de los nervios olfatorios y mala higiene bucal.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Muy a menudo la anosmia es un trastorno temporal por alguna sinusitis o algún resfriado común, pero puede ser permanente si es causada por pólipos nasales o traumatismos. Pueden administrarse **antibióticos** para disminuir la inflamación causada por los pólipos y mejorar la capacidad del olfato. En algunos casos se realiza cirugía para extirpar los pólipos. Se ha demostrado que los **corticosteroides** tópicos son eficaces para revertir la hiposmia o anosmia causadas por enfermedades nasales y de senos paranasales.

ADAPTACIÓN

Un hecho muy conocido es que si la persona está expuesta continuamente a un olor muy desagradable, disminuye su percepción del mismo y al final desaparece; este fenómeno que puede ser beneficioso proviene de la **adaptación** relativamente rápida o de la **desensibilización** que se produce en el aparato olfatorio. La adaptación en dicho aparato ocurre en varias etapas. La primera puede ser mediada por la proteína que se une a calcio (calcio/calmodulina), que se liga a la proteína de los conductos del receptor para disminuir su afinidad por los nucleótidos cíclicos. La siguiente fase se ha denominado adaptación a corto plazo, que se produce en respuesta a cAMP y que incluye una vía de retroalimentación en que participan la proteína cinasa II que depende de calcio/calmodulina y que actúa en la adenilil ciclasa. La fase siguiente ha sido llamada adaptación a largo plazo, que incluye la activación de la guanilato ciclasa y la producción de cGMP. También contribuye a la adaptación a largo plazo el intercambiador de Na^+/Ca^{2+} para restaurar el equilibrio iónico.

GUSTO

BULBOS GUSTATIVOS

El órgano del gusto (sensitivo especializado) está constituido por unos 10 000 bulbos **gustativos** que son corpúsculos ovoides que miden 50 a 70 µm. Se conocen cuatro tipos de células morfológicamente diferentes dentro de cada bulbo gustativo: **basales, oscuras, claras e intermedias (fig. 11-5);** las últimas tres células se denominan **tipos I, II y III del gusto.** Son neuronas sensitivas que reaccionan a estímulos del gusto o **gustativos.** Cada bulbo gustativo tiene 50 a 100 células y los tres tipos celulares pudieran representar fases de diferenciación de las células del sentido del gusto, en desarrollo, y las células claras serían las más maduras. Como otra posibilidad, cada tipo celular pudiera representar diferentes líneas celulares. Los extremos apicales de las células del gusto poseen **microvellosidades** que envían proyecciones al poro gustativo, pequeño orificio en la superficie dorsal de la lengua, en que las células gustativas están expuestas al contenido de la boca. Cada bulbo gustativo recibe unas 50 fibras nerviosas; por lo contrario, cada fibra nerviosa recibe impulsos de cinco bulbos, en promedio. Las células basales provienen de las células epiteliales que rodean al bulbo gustativo. Se diferencian en nuevas células; las antiguas son sustituidas en forma continua, y su semivida es de unos 10 días. Si se secciona el nervio sensitivo, los bulbos en el que se distribuye se degeneran y al final desaparecen.

En los seres humanos, los bulbos gustativos se encuentran en la mucosa de la epiglotis, el paladar blando y la faringe así como en las paredes de **papilas de la lengua** (fig. 11-5). Las **papilas fungiformes** son estructuras redondeadas cuyo número aumenta cerca de la punta de la lengua. Las **papilas circunvaladas** son órganos notables dispuestos en V en el dorso de la lengua; las **papilas foliadas** están en el borde posterior de la lengua. Cada papila fungiforme tiene, en promedio, cinco bulbos del gusto situados de manera predominante en la porción superior de la papila, en tanto que cada papila circunvalada o foliada contiene incluso 100 bulbos del gusto situados más bien en los lados de las papilas. Las **glándulas de von Ebner** (llamadas también **glándulas gustativas** o **serosas**) secretan

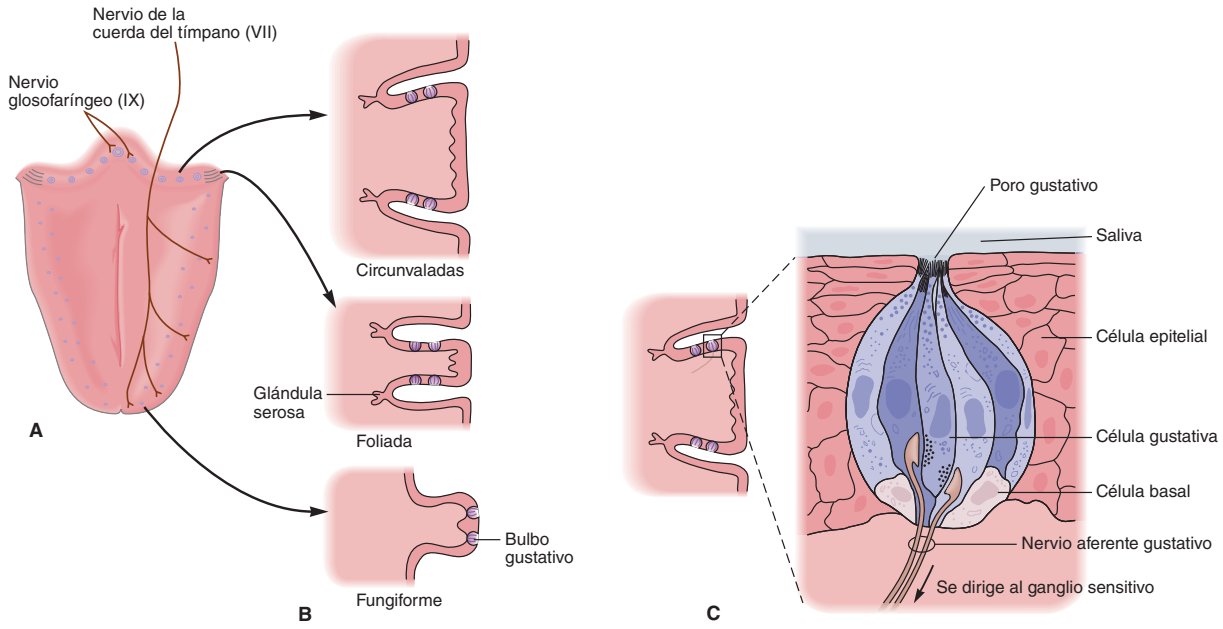


FIGURA 11-5 Bulbos gustativos situados en las papilas de la lengua de seres humanos. A) Los bulbos gustativos en los dos tercios anteriores de la lengua están inervados por la cuerda del tímpano que es parte del nervio facial; los que están en el tercio posterior de la lengua reciben fibras de la rama lingual del nervio glosofaríngeo. **B)** Los tres tipos principales de papilas (circunvalada, foliada y fungiforme) están en zonas específicas de la lengua. **C)** Los bulbos del gusto están compuestos de células madre basales y tres tipos de células homónimas (oscuras, claras e intermedias). Las células del gusto se extienden desde la base del bulbo gustativo hasta el poro, en donde las microvellosidades entran en contacto con sustancias sápidas disueltas en la saliva y el moco. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science,* 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

saliva en la hendidura que rodea las papilas circunvaladas y foliadas. Las secreciones de estas glándulas posiblemente limpien la boca y preparen a los receptores gustativos para recibir nuevos estímulos. Investigaciones recientes también sugieren que las papilas circunvaladas y las glándulas de von Ebner forman un complejo funcional que es importante en la detección real del sabor, por las enzimas secretadas por la glándula.

VÍAS DEL GUSTO

Las fibras sensitivas que provienen de los bulbos del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua transcurren en la **cuerda del tímpano del nervio facial** y las que provienen del tercio posterior de la lengua llegan al tronco encefálico por medio del **nervio glosofaríngeo** (fig. 11-6). Las fibras de otras áreas extralinguales (como la faringe) llegan al tronco encefálico por medio del nervio neumogástrico o vago. En cada lado, las fibras gustativas mielínicas pero de conducción relativamente lenta que constituyen los tres nervios comentados, se unen en la porción gustativa del **núcleo del fascículo solitario (NTS, *nucleus of the tractus solitarius*)** en el bulbo raquídeo **(fig. 11-6)**. A partir de dicho núcleo, los axones de neuronas de segundo orden ascienden en el menisco medial ipsolateral y establecen proyecciones directas al **núcleo posteromedial (ventral) del tálamo**. Desde el tálamo, los axones de las neuronas de tercer orden pasan a otras que están en la **ínsula anterior** y el opérculo frontal de la corteza cerebral ipsolateral. Esta región se encuentra en sentido rostral al área "facial" de la circunvolución poscentral, que es probablemente la zona que media la percepción consciente del gusto y la discriminación gustativa.

MODALIDADES DEL GUSTO, RECEPTORES Y TRANSDUCCIÓN

Los seres humanos tienen cinco modalidades gustativas básicas, perfectamente establecidas: **dulce, agrio, amargo, salado y umami.** El "sabor" umami se agregó a los cuatro sabores clásicos en fecha reciente, pero se sabía de su existencia desde hace unos 100 años. Se confirmó que se trataba de otra modalidad gustativa porque se identificó su receptor. Es activado en particular por el glutamato monosódico (MSG, *monosodium glutamate*) que se utiliza ampliamente en la culinaria asiática. El sabor es agradable y dulce, pero difiere del sabor dulce habitual. Por años se pensó que la superficie de la lengua tenía áreas especiales que correspondían a cada una de las cuatro sensaciones básicas. Ahora se sabe que todas las sustancias gustativas se perciben en otras partes de la lengua y estructuras vecinas. Nervios aferentes que van a NTS contienen fibras de todos los tipos

En la figura 11-7 se señala un esquema de los supuestos receptores de las cinco modalidades del gusto; incluye los dos tipos principales de receptores: **los conductos controlados por ligandos** (receptores ionotrópicos) y los GPCR (receptores metabotrópicos). Los sabores salado y agrio se perciben por la activación de los receptores ionotrópicos. Los sabores agrio, amargo y umami son percibidos por activación de los receptores metabotrópicos. Muchos GPCR en el genoma humano son receptores gustativos (familias T1R1, T1R2 y T1R3). En algunos casos los receptores mencionados se acoplan a la proteína G heterotrimérica, **gustducina,** misma que disminuye el nivel de cAMP y aumenta la formación de fosfato de inositol (IP_3), que puede ocasionar despolarización.

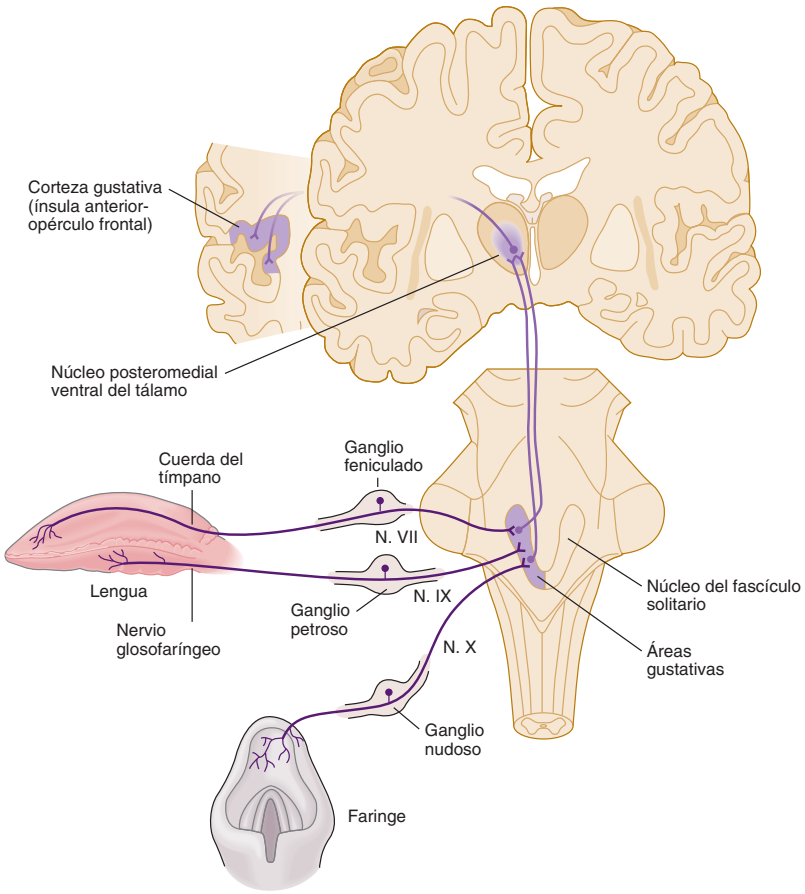


FIGURA 11-6 Esquema de las vías del gusto. Las señales que provienen de los bulbos gustativos cruzan por medios diferentes hasta las zonas gustativas del núcleo del fascículo solitario en que transmiten información al tálamo; este último establece proyecciones con la corteza gustativa.
(Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (editors): *Principles of Neural Science,* 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

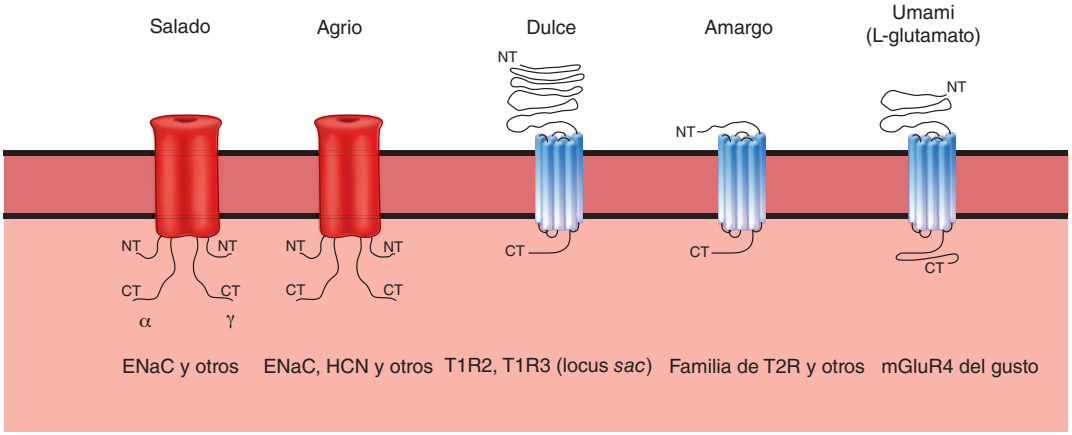


FIGURA 11-7 Transducción de señal en los receptores gustativos. Los sabores salados y ácidos están mediados por el conducto epitelial para sodio (ENaC). Este receptor tiene dos subunidades (α y γ), ambas cruzan la membrana dos veces, lo que hace que existan terminaciones intracelulares N y C (NT, CT). La sal se percibe después del traslado de Na^+; el sabor ácido está mediado por el desplazamiento de H^+. Los sabores dulce, amargo y umami se perciben mediante receptores acoplados con proteína G que cruzan la membrana siete veces y tienen longitudes variables de CT y NT (representadas como estructuras en listón). Los sabores dulces se detectan mediante receptores de las familias T1R2 y T1R3; los sabores amargo y umami son detectados por la familia T2R y mGluR4, respectivamente.

El sabor salado es generado por el cloruro de sodio y los mecanismos sensibles a él son mediados por un conducto selectivo de sodio conocido como **ENaC,** que es el conducto epitelial de sodio sensible a amilorida. La penetración del sodio en los receptores de lo salado despolariza la membrana y genera el potencial del receptor.

El sabor agrio (ácido) es percibido con la intervención de protones (hidrogeniones). ENaC permiten la penetración de protones y pueden contribuir a la percepción del sabor agrio. Los hidrogeniones también se unen al conducto sensible al potasio y lo bloquean. La disminución de la permeabilidad a este último ion despolariza la membrana. Asimismo, **HCN**, un conducto catiónico regulado por nucleótidos cíclicos y activado por hiperpolarización, y otros mecanismos, puede contribuir a la transducción de lo agrio.

Las sustancias de sabor dulce se detectan con los últimos dos tipos de GPCR, T1R2 y T1R3. Los azúcares tienen sabor dulce y también lo tienen compuestos como la sacarina que poseen una estructura totalmente diferente. Los azúcares naturales como la sacarosa y los edulcorantes sintéticos pueden actuar en la gustducina por medio de receptores diferentes. Los receptores que reaccionan a lo dulce actúan a través de nucleótidos cíclicos del metabolismo del fosfato de inositol.

El sabor amargo es generado por compuestos sin relación alguna. Muchos son tóxicos y el sabor característico constituye un "recordatorio" para no ingerirlos. Algunos compuestos amargos se unen a conductos selectivos de potasio y los bloquean. Muchos GPCR (T2R) que interactúan con la gustducina son estimulados por sustancias amargas como la estricnina. Otros compuestos amargos son permeables a la membrana y en su detección posiblemente no intervengan las proteínas G; un ejemplo sería la quinina.

El sabor umami depende de la activación del receptor metabotrópico truncado del glutamato, **mGluR4** en los bulbos gustativos. No hay certeza de la forma en que la activación del receptor ocasiona despolarización. El glutamato en los alimentos también puede activar los receptores inotrópicos del glutamato para que despolaricen a los receptores de umami. Es probable que los receptores T1R1 y T1R3 también detecten el sabor umami.

CUADRO 11-1 Umbrales de algunos sabores

Sustancia	Sabor	Concentración umbral (μmol/l)
Ácido clorhídrico	Agrio	100
Cloruro de sodio	Salado	2 000
Clorhidrato de estricnina	Amargo	1.6
Glucosa	Dulce	80 000
Sacarosa	Dulce	10 000
Sacarina	Dulce	23

UMBRAL DEL GUSTO Y DISCRIMINACIÓN DE INTENSIDAD

La capacidad de los seres humanos para discriminar diferencias en la intensidad de los sabores, a semejanza de la discriminación de intensidades por el olfato, es relativamente pequeña y burda. Se necesita un cambio de 30% en la concentración de la sustancia por catar, para detectar una diferencia de intensidad. El **umbral del gusto** denota la concentración mínima en la cual se percibe una sustancia. Las concentraciones umbrales de sustancias a las cuales reaccionan los bulbos gustativos varían con la sustancia particular **(cuadro 11-1)**. Las sustancias amargas tienden a mostrar el umbral más bajo. Algunas sustancias tóxicas como la estricnina tienen un sabor amargo, en concentraciones muy bajas, lo que evita la ingestión accidental de la misma, que origina convulsiones letales.

Se ha clonado una proteína que se une a las moléculas generadoras del gusto; es producida por la glándula de von Ebner y secreta moco al interior de la hendidura alrededor de las papilas circunvaladas (fig. 11-5) y probablemente tiene una función concentradora y de transporte similar a la de OBP descrita para el olfato. En el **recuadro clínico 11-2** se describen algunas anomalías frecuentes en la detección de sabores.

RECUADRO CLÍNICO 11-2

Anomalías en la detección de sabores

La **ageusia** (desaparición del sentido del gusto) y la **hipogeusia** (menor sensibilidad del gusto) pueden provenir del daño de los nervios lingual y glosofaríngeo. También ocasionan trastornos de la sensibilidad del gusto enfermedades neurológicas como schwannoma vestibular, parálisis de Bell, disautonomía familiar, y esclerosis múltiple, así como algunas infecciones (como meningoencefalopatía ameboide primaria), y la mala higiene bucal. La ageusia puede ser un efecto adverso de algunos fármacos que incluyen cisplatino y captoprilo o deficiencias de vitamina B_3 o de cinc. El envejecimiento y el abuso del tabaco contribuyen también a la disminución del sentido del gusto.

La **disgeusia** o **parageusia** (percepción desagradable del sabor) incluye un sabor metálico, salado o rancio. En muchos casos es un problema temporal. Los factores que contribuyen a la ageusia y la hipogeusia, también causan anomalías del sentido del gusto. Además, tales trastornos aparecen en situaciones en que se alteran las concentraciones de **serotonina (5-HT)** y **noradrenalina (NE)** (p. ej., en la ansiedad o depresión); esto denota que dichos neuromoduladores contribuyen al establecimiento de los **umbrales del gusto.** La administración de un **inhibidor de la recaptación de 5-HT**, disminuye la sensibilidad a la sacarosa (sabor dulce) y a la quinina (sabor amargo). A diferencia de ello, la administración de un inhibidor de la **recaptación de NE** aminora los umbrales de los sabores amargo y agrio. En promedio, 25% de la población tiene una mayor sensibilidad a los sabores, en particular a los amargos. Esta población recibe el nombre de **supercatadores** y ello podría depender de la presencia de un mayor número de papilas fungiformes en su lengua.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La mejoría de la higiene bucal y los complementos a base de cinc en la alimentación pueden corregir la incapacidad de percibir sabores en algunas personas.

El gusto presenta una reacción ulterior y fenómenos de contraste, similares en alguna forma a las imágenes visuales residuales y los contrastes. Algunos de ellos son "artefactos" químicos, pero otros pueden ser fenómenos realmente centrales (del encéfalo). En una planta se ha identificado una proteína modificadora del gusto, la **miraculina,** que al aplicarla en la lengua hace que la proteína cambie el sabor ácido por dulce.

Los animales, incluidos los seres humanos, tienen aversiones particularmente intensas a alimentos nuevos si después de consumirlos "se sienten mal". La utilidad de tales aversiones en la supervivencia se manifiesta en situaciones en que se evita la ingestión de tóxicos.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las neuronas del sentido del olfato, las células sustentaculares y las células madre basales están situadas en el epitelio olfatorio dentro de la zona superior de la cavidad nasal.
- Los cilios situados en el "ensanchamiento" dendrítico de la neurona olfatoria contienen receptores de olores, que están acoplados a proteínas G. Los axones de las neuronas mencionadas establecen contacto con las dendritas de células mitrales y células en penacho en los bulbos olfatorios para formar los glomérulos olfatorios.
- Los estímulos que provienen del bulbo olfatorio cursan por las estrías olfatorias laterales directamente hasta la corteza olfatoria, que incluye el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio, la corteza piriforme, la amígdala y la corteza entorrinal.
- Los bulbos gustativos son órganos especializados de los sentidos para percibir el sabor (gusto) y están dentro de células progenitoras basales y tres tipos de células gustativas (oscuras, claras e intermedias). Los tres tipos de células gustativas pueden representar fases diversas de diferenciación de células gustativas en fase de desarrollo, en que las células claras sean las más maduras. Los bulbos gustativos están en la mucosa de la epiglotis, el paladar blando y la faringe, y en las paredes de las papilas de la lengua.
- Existen receptores gustativos de lo dulce, agrio, amargo, salado y el umami. Los mecanismos de transducción de señales incluyen el paso por conductos iónicos, unión de conductos iónicos y bloqueo de los mismos y GPCR que requiere de sistemas de segundo mensajero.
- Las fibras aferentes desde los bulbos gustativos en la lengua cursan por el séptimo, noveno y décimo pares craneales para establecer sinapsis en el núcleo del fascículo solitario. A partir de él, los axones ascienden a través del lemnisco medial ipsolateral hasta el núcleo posteromedial ventral del tálamo y de ahí a la ínsula anterior y el opérculo frontal en la corteza cerebral ipsolateral.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se indique lo contrario.

1. Se diagnosticó anosmia congénita en un varón de corta edad, trastorno poco común en que la persona nace sin el sentido del olfato. Los receptores de olores están:
   A. situados en el bulbo olfatorio
   B. situados en las dendritas de las células mitrales y en penacho
   C. situados en neuronas que establecen proyecciones directas a la corteza olfatoria
   D. situados en neuronas en el epitelio olfatorio que establecen proyecciones a las células mitrales y de ahí directamente a la corteza olfatoria
   E. situados en las células sustentaculares que establecen proyecciones con el bulbo olfatorio.
2. Se diagnosticó esclerosis múltiple a una mujer de 37 años. Una de la posible consecuencia del problema es la disminución del gusto. Los receptores gustativos:
   A. para lo dulce, lo agrio, lo amargo, lo salado y el umami están separados espacialmente en la superficie de la lengua
   B. son sinónimos de los bulbos o botones gustativos
   C. constituyen un tipo de quimiorreceptor
   D. reciben fibras de aferentes de los nervios facial, trigémino y glosofaríngeo
   E. todas las afirmaciones anteriores.
3. De las aseveraciones siguientes: ¿cuál *no* incrementa la capacidad de discriminar entre muchos olores diferentes?
   A. Muchos receptores diferentes
   B. El perfil de los receptores olfatorios activados por un olor particular
   C. Las proyecciones de diferentes axones de células mitrales a zonas distintas del cerebro
   D. El elevado contenido de arrestina β en las neuronas olfatorias
   E. El "olfateo".
4. Un varón de 10 años, como consecuencia de un accidente automovilístico, presentó daño del cerebro que abarcó la corteza periamigdaloide, piriforme y entorrinal. De los siguientes déficits sensitivos: ¿cuál es el que tendrá mayor posibilidad de existir?
   A. Perturbaciones visuales
   B. Hiperosmia
   C. Problemas auditivos
   D. Anomalías del gusto y el olfato
   E. Ningún déficit sensitivo mayor.
5. De los planteamientos pares siguientes: ¿cuál tiene la mitad *incorrecta?*
   A. ENaC: sabor agrio
   B. Gustducina: sabor amargo
   C. Familia T1R3 de GPCR: sabor dulce
   D. Surco de Heschel: olfato
   E. Glándulas de Ebner: agudeza del gusto.
6. Un varón de nueve años mostró episodios frecuentes de epistaxias incontrolables. Por recomendación del médico fue sometido a una operación para corregirle un problema del tabique nasal. Días después de la cirugía le indicó a su madre que no percibía el olor de los rollos de canela que ella horneaba. De los planteamientos siguientes: ¿cuál es verdadero respecto a la transmisión olfatoria?
   A. Una neurona sensitiva olfatoria expresa una variedad amplia de receptores odoríferos
   B. La inhibición lateral dentro de los glomérulos olfatorios aminora la capacidad de discriminación de diferentes tipos de receptores odoríferos
   C. La discriminación consciente de los olores depende de la vía que llega a la corteza orbitofrontal
   D. El olfato guarda una relación muy cercana con el gusto porque los receptores de olores y de sabores utilizan las mismas vías centrales
   E. Todas las afirmaciones anteriores.
7. Mujer de 31 años, fumadora, con grandes deficiencias en su higiene bucal durante muchos años de su vida. En los últimos años notó que disminuía su sensibilidad a sabores de algunos alimentos de los cuales derivaba placer al comerlos. De los planteamientos

siguientes: ¿cuál *no* es verdadero en cuanto a la sensación del gusto?

A. Las fibras del nervio sensitivo que provienen de los bulbos del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua cursan en la cuerda del tímpano que es parte del nervio facial
B. Las fibras nerviosas sensitivas que provienen de los bulbos gustativos en el tercio posterior de la lengua cursan en la rama petrosa del nervio glosofaríngeo
C. La vía a partir de los bulbos gustativos en la mitad izquierda de la lengua, en ambos lados, culmina en la corteza cerebral
D. Las células sustentaculares en los bulbos gustativos actúan como células madre que permiten la proliferación de nuevos bulbos gustativos
E. La vía a partir de los receptores gustativos incluye sinapsis en el núcleo del fascículo solitario en el tronco encefálico y el núcleo posteromedial ventral en el tálamo.

8. Mujer de 20 años con diagnóstico de parálisis de Bell (daño del nervio facial). De los siguientes puntos: ¿cuál presentará con mayor probabilidad?

A. Pérdida del sentido del gusto
B. Fasciculaciones de la cara
C. Ptosis palpebral
D. Parálisis facial ipsolateral
E. Todos los planteamientos anteriores.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Adler E, Melichar JK, Nutt DJ, *et al.*: A novel family of mammalian taste receptors. Cell 2000;100:693.

Anholt RRH: Odor recognition and olfactory transduction: The new frontier. Chem Senses 1991;16:421.

Bachmanov AA, Beauchamp GK: Taste receptor genes. Annu Rev Nutr 2007;27:389.

Gilbertson TA, Damak S, Margolskee RF: The molecular physiology of taste transduction. Curr Opin Neurobiol 2000;10:519.

Gold GH: Controversial issues in vertebrate olfactory transduction. Annu Rev Physiol 1999;61:857.

Heath TP, Melichar JK, Nutt DJ, Donaldson LF: Human taste thresholds are modulated by serotonin and noradrenaline. J Neurosci 2006;26:12664.

Herness HM, Gilbertson TA: Cellular mechanisms of taste transduction. Annu Rev Physiol 1999;61:873.

Kato A, Touhara K: Mammalian olfactory receptors: Pharmacology, G protein coupling and desensitization. Cell Mol Life Sci 2009;66:3743.

Lindemann B: Receptors and transduction in taste. Nature 2001;413:219.

Mombaerts P: Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. Nat Rev Neurosci 2004;5:263.

Reisert J, Restrepo D: Molecular tuning of odorant receptors and its implication for odor signal processing. Chem Senses 2009;34:535.

Ronnett GV, Moon C: G proteins and olfactory signal transduction. Annu Rev Physiol 2002;64:189.

Shepherd GM, Singer MS, Greer CA: Olfactory receptors: A large gene family with broad affinities and multiple functions (Review). Neuroscientist 1996;2:262.

Stern P, Marks J: Making sense of scents. Science 1999;286:703.

Control reflejo y voluntario de la postura y el movimiento

CAPÍTULO 12

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los elementos del reflejo miotático y de qué manera la actividad de las neuronas motoras γ modifican la respuesta al estiramiento muscular.
- Describir la función de los órganos tendinosos de Golgi en el control del músculo estriado.
- Describir los elementos del reflejo de retirada.
- Definir el choque raquídeo y describir los cambios iniciales y a largo plazo en los reflejos raquídeos que se presentan tras la transección de la médula espinal.
- Describir la forma en que se planifican y se llevan a cabo los movimientos diestros.
- Comparar la organización de las vías centrales que intervienen en el control de los músculos axiles (postura) y distales (movimiento de precisión, movimientos motores finos).
- Definir la rigidez de descerebración y descorticación y explicar la causa y la importancia fisiológica de cada una de ellas.
- Identificar los componentes de los ganglios basales y las vías que los interconectan, junto con los neurotransmisores en cada vía.
- Explicar la fisiopatología y los síntomas de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.
- Analizar las funciones del cerebelo y las anomalías neurológicas que producen las enfermedades de esta porción del cerebro.

INTRODUCCIÓN

La actividad motora somática depende en última instancia del patrón y la frecuencia de descarga de las neuronas motoras raquídeas y las neuronas homólogas en los núcleos motores de los pares craneales. Estas neuronas, las vías comunes finales al músculo estriado, son bombardeadas por impulsos desde una inmensa gama de vías descendentes, otras neuronas medulares y fibras aferentes periféricas. Algunos de estos impulsos terminan directamente en una neurona motora α pero muchos ejercen sus efectos a través de las interneuronas o a través de las neuronas motoras γ que llegan a los husos musculares y regresan a la médula espinal a través de las fibras aferentes Ia. La actividad integrada de estos múltiples impulsos desde los niveles medular, bulbar, mesencefálico y cortical regula la postura del cuerpo y hace posible el movimiento coordinado.

Los impulsos que convergen en las neuronas motoras tienen tres funciones: desencadenan la actividad voluntaria, ajustan la postura del cuerpo para proporcionar un fondo estable al movimiento y coordinan la acción de los diversos músculos para que los movimientos sean suaves y precisos. Los patrones de actividad voluntaria se planifican dentro del cerebro y se emiten órdenes a los músculos principalmente a través de los sistemas corticoespinal y corticobulbar. La postura se ajusta continuamente no solo antes sino también durante el movimiento mediante la información transmitida en las vías descendentes del tronco del encéfalo y las fibras aferentes periféricas. El movimiento es suavizado y coordinado por las porciones internas e intermedias del cerebelo (espinocerebelo) y sus conexiones. Los ganglios basales y las porciones laterales del cerebelo (cerebrocerebelo) son parte de un circuito de retroalimentación hacia la corteza premotora y motora que se ocupa de la planificación y la organización del movimiento voluntario.

En este capítulo se abordan dos tipos de impulsos motores: reflejos (involuntarios) y voluntarios. Una subdivisión de la respuesta refleja comprende algunos movimientos rítmicos como deglución, masticación, rascado y marcha, que en gran parte son involuntarios pero están sujetos al ajuste y control voluntarios.

PROPIEDADES GENERALES DE LOS REFLEJOS

La unidad básica de la actividad refleja integrada es el **arco reflejo.** Este arco consta de un órgano de los sentidos, una neurona aferente, una o más sinapsis dentro de una estación integradora central, una neurona eferente y un efector. Las neuronas aferentes entran a través de las raíces dorsales o los pares craneales y tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal o en los ganglios homólogos de los pares craneales. Las fibras eferentes salen a través de las raíces ventrales o los pares craneales motores correspondientes.

La actividad en el arco reflejo comienza en un receptor sensitivo con un **potencial de receptor** cuya magnitud es proporcional a la fuerza del estímulo (fig. 12-1). Esto genera potenciales de acción que obedecen a la ley de todo o nada en el nervio aferente y el número de potenciales de acción es proporcional al tamaño del potencial de receptor. En el sistema nervioso central (SNC), las respuestas también son graduadas por lo que respecta a los potenciales postsinápticos excitadores (EPSP, *excitatory postsynaptic potentials*) y los potenciales postsinápticos inhibidores (IPSP, *inhibitory postsynaptic potentials*) en las uniones sinápticas. Las respuestas de todo o nada (potenciales de acción) se generan en el nervio eferente. Cuando estas llegan al órgano efector activan de nuevo una respuesta graduada. Si el órgano efector es músculo liso, las respuestas se suman para producir potenciales de acción en el músculo liso, pero si el órgano efector es el músculo estriado, la respuesta graduada es adecuada para producir potenciales de acción que desencadenan la contracción muscular. Las neuronas aferentes y las eferentes se conectan en el SNC y la actividad en el arco reflejo es modificada por múltiples impulsos que convergen en las neuronas eferentes o en cualquier estación sináptica dentro del arco reflejo.

El estímulo que desencadena un reflejo por lo general es muy preciso. Este estímulo se denomina el **estímulo adecuado** para el reflejo específico. Un reflejo drástico es el reflejo de rascadura del perro. Este reflejo medular es estimulado en forma adecuada por múltiples estímulos lineales táctiles como los que produce un insecto al arrastrarse por la piel. La respuesta es una rascadura enérgica de la zona estimulada. Si los múltiples estímulos táctiles están muy separados o no están alineados, el estímulo adecuado no se produce y no se presenta la rascadura. Las pulgas se arrastran, pero también saltan de un lugar a otro y este salto separa los estímulos táctiles de manera que no se produce un estímulo adecuado para el reflejo de rascadura.

La actividad refleja es estereotípica y específica por cuanto un estímulo específico desencadena una respuesta concreta. El hecho de que las respuestas reflejas sean estereotípicas no descarta la posibilidad de que sean modificadas por la experiencia. Los reflejos son adaptables y pueden modificarse para llevar a cabo tareas motrices y mantener el equilibrio. Los estímulos descendentes desde las regiones cerebrales superiores desempeñan una función importante en la modulación y adaptación de los reflejos espinales.

Las **neuronas motoras α** que inervan las fibras extrafusarias en el músculo estriado son la parte eferente de muchos arcos reflejos. Todas las influencias neurales que afectan a la contracción muscular finalmente se canalizan a través de ellas hacia los músculos y por tanto se denominan la **vía final común.** Múltiples impulsos convergen en las neuronas motoras α. De hecho, en la superficie de la neurona motora promedio y sus dendritas caben unos 10 000 botones sinápticos. Por lo menos cinco impulsos aferentes van desde el mismo segmento espinal hasta una neurona motora medular característica. Además de estos, hay impulsos excitadores e inhibidores, que por lo general hacen relevo por medio de las interneuronas, provenientes desde

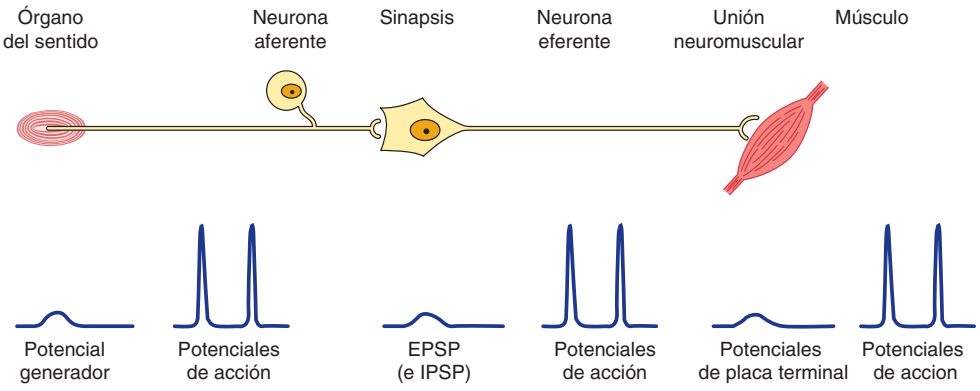


FIGURA 12-1 **El arco reflejo.** Observe que en el receptor y en el SNC ocurre una respuesta gradual que no se propaga y que es proporcional a la magnitud del estímulo. La respuesta en la unión neuromuscular también es gradual, aunque en condiciones normales siempre es tan considerable que produce una respuesta en el músculo estriado. Por otra parte, en las porciones del arco especializadas para la transmisión (fibras nerviosas aferentes y eferentes, membrana muscular), las respuestas son potenciales de acción que obedecen a la ley de todo o nada.

otros niveles de la médula espinal y múltiples haces descendentes largos desde el cerebro. Todas estas vías convergen y determinan la actividad en las vías finales comunes.

REFLEJOS MONOSINÁPTICOS: EL REFLEJO MIOTÁTICO

El reflejo más sencillo consta de una sola sinapsis entre las neuronas aferente y eferente y los reflejos que se presentan en ellas se llaman **reflejos monosinápticos.** Los arcos reflejos en los cuales las interneuronas están interpuestas entre las neuronas aferentes y eferentes se denominan **reflejos polisinápticos.** Un arco reflejo polisináptico puede contener desde dos hasta centenares de sinapsis.

Cuando se estira un músculo estriado con una inervación completa, se contrae. A esta respuesta se le llama **reflejo de estiramiento o reflejo miotático.** El estímulo que inicia este reflejo es el estiramiento del músculo y la respuesta es la contracción del músculo que se estira. El órgano sensitivo es una pequeña estructura fusiforme encapsulada que se denomina **huso muscular** y que está situado en la porción carnosa del músculo. Los impulsos que se originan en el huso se transmiten al sistema nervioso central por las fibras sensitivas rápidas que pasan directamente a las neuronas motoras que inervan el mismo músculo. El neurotransmisor en la sinapsis central es el glutamato. El reflejo miotático es el reflejo monosináptico mejor conocido y estudiado y un ejemplo del mismo es el **reflejo rotuliano** (recuadro clínico 12-1).

RECUADRO CLÍNICO 12-1

Reflejo rotuliano

La percusión del tendón rotuliano desencadena el **reflejo rotuliano,** un reflejo miotático del músculo cuadríceps crural, pues la percusión en el tendón estira el músculo. Se observa una contracción similar si se efectúa el estiramiento manual del cuadríceps. Los reflejos miotáticos también pueden desencadenarse en la mayor parte de los músculos grandes del cuerpo. El percutir el tendón del tríceps, por ejemplo, produce una respuesta extensora al nivel del codo a consecuencia de la contracción refleja del tríceps; la percusión en el tendón de Aquiles produce una respuesta del tobillo causada por contracción refleja del músculo gemelo; y la percusión en un lado de la cara produce un reflejo miotático en el masetero. El reflejo rotuliano es un ejemplo de un **reflejo osteotendinoso** (**DTR, *deep tendon reflex***) en una exploración neurológica y se clasifica por grados en la siguiente escala: 0 (nulo), 1+ (hipoactivo), 2+ (vivo, normal), 3+ (hiperactivo sin clono), 4+ (hiperactivo con clono leve) y 5+ (hiperactivo con clono sostenido). La abolición del reflejo rotuliano puede significar una anomalía en cualquier parte del arco reflejo, que comprende el huso muscular, las fibras nerviosas aferentes Ia o las neuronas motoras que inervan el músculo cuadríceps. La causa más frecuente es una neuropatía periférica por problemas como diabetes, alcoholismo y toxinas. Un reflejo hiperactivo puede significar una interrupción de las vías corticoespinales y otras descendentes que influyen en el arco reflejo.

ESTRUCTURA DE LOS HUSOS MUSCULARES

Cada huso muscular tiene tres elementos esenciales: 1) un grupo de **fibras musculares intrafusarias** especializadas con terminaciones polares contráctiles y un centro no contráctil; 2) nervios aferentes mielinizados de gran diámetro (tipos Ia y II) que se originan en la porción central de las fibras intrafusarias y 3) nervios eferentes mielinizados de diámetro pequeño que inervan las regiones contráctiles polares de las fibras intrafusarias (fig. 12-2A). Es importante comprender la relación de estos elementos entre sí y con el propio músculo para apreciar la función que desempeña este órgano sensitivo en la señalización de cambios de la longitud del músculo en el cual está ubicado. Los cambios de la longitud muscular conllevan modificaciones del ángulo de la articulación. Por tanto, los husos musculares proporcionan información sobre la posición (es decir, **propriocepción**).

Las **fibras intrafusarias** están colocadas paralelas a las **fibras extrafusarias** (las unidades contráctiles regulares del músculo) y los extremos de la cápsula del huso se adhieren a los tendones en uno y otro extremo del músculo. Las fibras intrafusarias no contribuyen a la fuerza contráctil global del músculo, sino más bien desempeñan una función sensitiva pura. Existen dos tipos de fibras intrafusarias en los husos musculares de los mamíferos. El primer tipo contiene muchos núcleos en una zona central dilatada y se denomina una **fibra de bolsa nuclear** (fig. 12-2B). Se conocen dos subtipos de fibras de bolsa nuclear, **dinámicas** y **estáticas.** El segundo tipo de fibra intrafusaria, la **fibra de la cadena nuclear,** es más delgada y más corta y carece de una bolsa definida. Es característico que cada huso muscular contenga dos o tres fibras de bolsa nuclear y casi cinco fibras de cadena nuclear.

Existen dos clases de terminaciones sensitivas en cada huso, una **terminación primaria (grupo Ia)** y hasta ocho **terminaciones secundarias (grupo II)** (figura 12-2B). La fibra aferente Ia se envuelve alrededor del centro de las fibras de la bolsa nuclear dinámica y estática y las fibras de la cadena nuclear. Las fibras sensitivas del grupo II están situadas adyacentes a las fibras de la bolsa nuclear estática y de la cadena nuclear. Estas fibras no inervan las bolsas de la bolsa nuclear dinámica. Las fibras aferentes Ia son muy sensibles a la velocidad del cambio de la longitud muscular durante un estiramiento (**respuesta dinámica**); por tanto, proporcionan información sobre la velocidad de los movimientos y permiten movimientos correctores rápidos. La actividad en equilibrio dinámico (tónica) de las aferentes del grupo Ia y II proporciona información sobre la longitud del músculo en equilibrio dinámico (**respuesta estática**). El trazado superior en la figura 12-2C muestra los componentes dinámico y estático de la actividad en la fibra aferente Ia durante el estiramiento muscular. Obsérvese que se descargan con mucha rapidez mientras se estira el músculo (zona sombreada de las gráficas) y con menos rapidez durante el estiramiento sostenido.

Los husos tienen una inervación motriz propia. Estos nervios tienen 3 a 6 μm de diámetro, constituyen alrededor de 30% de las fibras en las raíces ventrales y se denominan **neuronas motoras γ.** Existen dos tipos de neuronas motoras γ: **dinámicas,** que inervan a las fibras de la bolsa nuclear dinámica y **estáticas** que inervan a las fibras de la bolsa nuclear estática y las fibras de la cadena nuclear. La activación de las neuronas motoras γ dinámicas aumenta la sensibilidad dinámica de las terminaciones del grupo Ia. La activación de

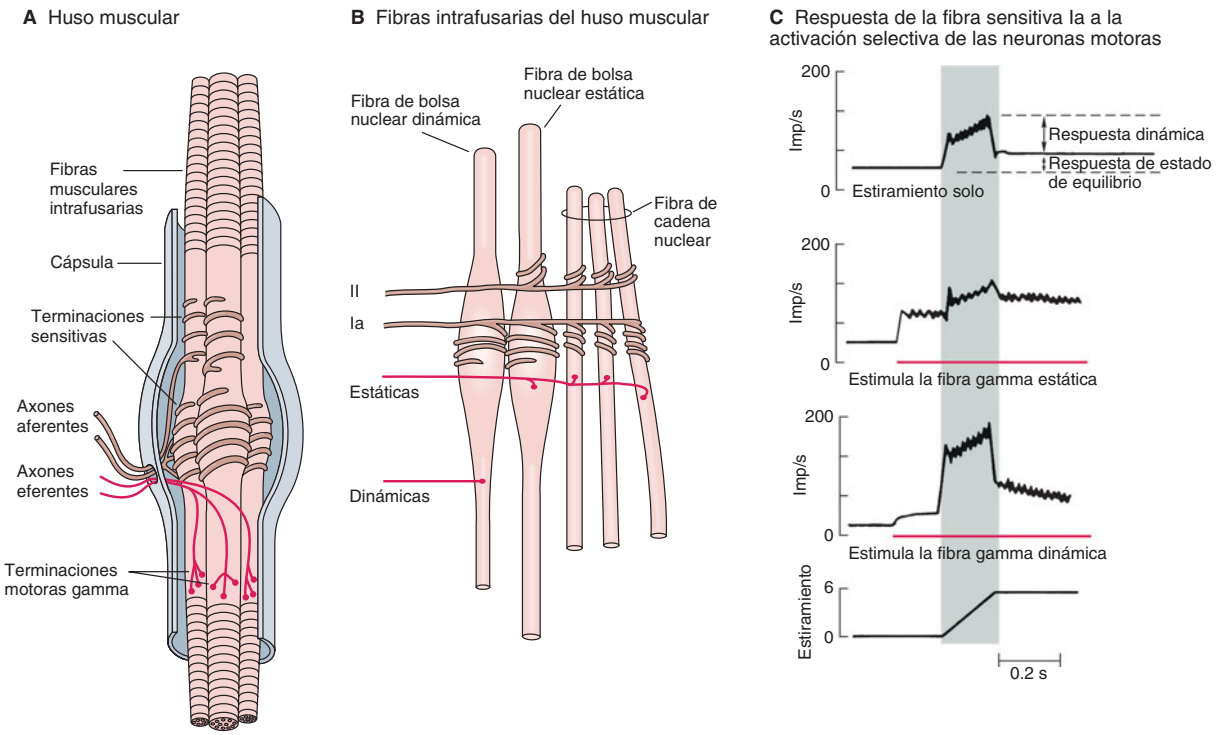


FIGURA 12-2 Huso muscular de los mamíferos. A) Representación esquemática de los principales componentes del huso muscular de los mamíferos que comprende fibras musculares intrafusarias, terminaciones de fibras sensitivas aferentes y fibras motoras eferentes (neuronas motoras γ). **B)** Tres tipos de fibras musculares intrafusarias: bolsa nuclear dinámica, bolsa nuclear estática y fibras de cadena nuclear. Una sola fibra aferente la inerva los tres tipos de fibras para formar una terminación sensitiva primaria. Una fibra sensitiva del grupo II inerva la cadena nuclear y las fibras de la bolsa estática para formar una terminación sensitiva secundaria. Las neuronas motoras γ dinámicas inervan las fibras de la bolsa dinámica; las neuronas motoras γ estáticas inervan combinaciones de las fibras de la cadena y de la bolsa estática. **C)** Comparación del patrón de descarga de la actividad en las fibras aferentes la durante el estiramiento solo y durante la estimulación de las neuronas motoras γ estáticas o dinámicas. Sin estimulación de las fibras γ, las fibras Ia muestran una pequeña respuesta dinámica al estiramiento del músculo e incremento moderado de la descarga en estado de equilibrio dinámico. Cuando se activan las neuronas motoras γ estáticas, la respuesta de estado de equilibrio dinámico aumenta y la respuesta dinámica disminuye. Cuando se activan las neuronas motoras γ dinámicas, la respuesta dinámica aumenta bastante pero la respuesta de estado de equilibrio dinámico gradualmente regresa a su nivel original. (Reproducido con autorización de Gray H: *Gray´s Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 40th ed. St. Louis, MO: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009.)

las neuronas motoras gamma estáticas aumentan la tonicidad de la actividad en las terminaciones del grupo Ia y II, disminuye la sensibilidad dinámica de las fibras aferentes del grupo Ia y puede evitar la inactividad de las fibras aferentes Ia durante el estiramiento muscular (fig. 12-2C).

CONEXIONES CENTRALES DE LAS FIBRAS AFERENTES

Las fibras Ia terminan directamente en las neuronas motoras que inervan las fibras extrafusarias del mismo músculo (fig. 12-3). El tiempo transcurrido entre la aplicación del estímulo y la respuesta se denomina **tiempo de reacción.** En el ser humano, el tiempo de reacción de un reflejo miotático como el rotuliano es de 19 a 24 milisegundos (ms). La estimulación débil del nervio sensitivo desde el músculo, que estimula solamente a las fibras Ia, produce una respuesta contráctil con una latencia similar. Dado que se conocen las velocidades de conducción de los tipos de fibras aferentes y eferentes y se puede medir la distancia desde el músculo hasta la médula espinal, es posible calcular cuánto tiempo de la reacción se ocupó en la conducción hacia la médula espinal y desde la misma. El resultado de sustraer este valor al tiempo de reacción es lo que se denomina **retraso central** y es el tiempo necesario para que la actividad refleja atraviese la médula espinal. El retraso central del reflejo rotuliano es de 0.6 a 0.9 ms. Debido a que el retraso sináptico mínimo es de 0.5 ms, solo se podría haber cruzado una sinapsis.

FUNCIÓN DE LOS HUSOS MUSCULARES

Cuando se estira el huso muscular sus terminaciones sensitivas se distorsionan y se generan potenciales de receptor, los cuales, a su vez, generan potenciales de acción en las fibras sensitivas con una frecuencia proporcional al grado de estiramiento. Puesto que el huso está paralelo a las fibras extrafusarias, si se estira en forma pasiva el músculo, los husos también se estiran y a esto se le conoce como "**carga del huso**". Esto inicia una contracción refleja de las fibras extrafusarias en el músculo. Por otra parte, las neuronas aferentes del huso de manera característica dejan de emitir descargas cuando se contrae el músculo por estimulación eléctrica de las neuronas

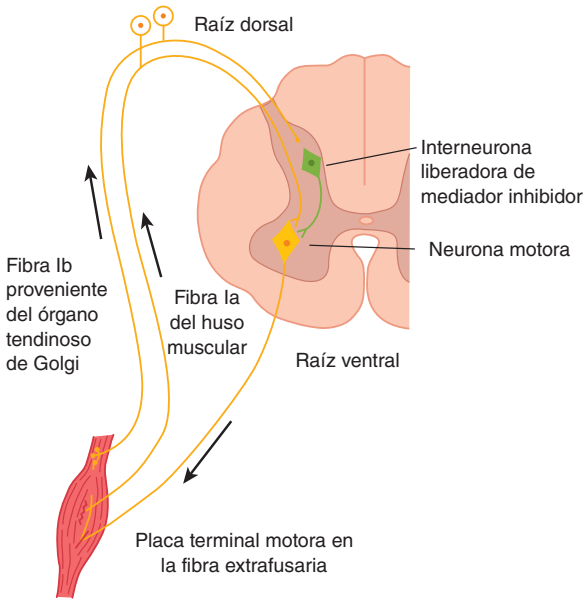


FIGURA 12-3 Esquema que ilustra las vías que intervienen en el reflejo miotático y en el reflejo miotático inverso. El estiramiento estimula el huso muscular, que activa a las fibras Ia que excitan a la neurona motora. El estiramiento también estimula al órgano tendinoso de Golgi, el cual activa las fibras Ib que excitan una interneurona que libera el mediador inhibidor glicina. Con un estiramiento potente, la hiperpolarización resultante de la neurona motora es tan considerable que detiene la descarga.

motoras α a las fibras extrafusarias debido a que el músculo se acorta mientras se descarga el huso **(fig. 12-4)**.

El huso muscular y sus conexiones reflejas constituyen un dispositivo de retroalimentación que opera manteniendo la longitud del músculo. Si se estira el músculo, la descarga del huso aumenta y se produce un acortamiento reflejo. Si el músculo se acorta sin un cambio en la descarga de la neurona motora γ, la actividad aferente del huso disminuye y el músculo se relaja.

Las respuestas dinámicas y estáticas de las aferentes del huso muscular influyen en el **temblor fisiológico.** La respuesta de las terminaciones de las fibras sensitivas Ia a los fenómenos dinámicos (fásicos) así como estáticos del músculo es importante pues la respuesta fásica intensa e inmediata ayuda a amortiguar las oscilaciones causadas por los retrasos de la conducción en el circuito de retroalimentación que regula la longitud del músculo. En condiciones normales ocurre una oscilación pequeña en dicho circuito de retroalimentación. Este temblor fisiológico tiene una baja amplitud (apenas visible a simple vista) y una frecuencia de cerca de 10 Hz. El temblor fisiológico es un fenómeno normal que afecta a todos mientras mantienen la postura o durante los movimientos. Sin embargo, el temblor sería más prominente si no fuese por la sensibilidad del huso a la velocidad del estiramiento. Se puede intensificar en algunas situaciones, como cuando estamos ansiosos o cansados o a causa de la toxicidad de algún fármaco. Múltiples factores contribuyen a la génesis del temblor fisiológico. Es probable que dependa no solo de fuentes centrales (**oliva inferior**) sino también de factores periféricos como las velocidades de descarga de la unidad motora, los reflejos y la resonancia mecánica.

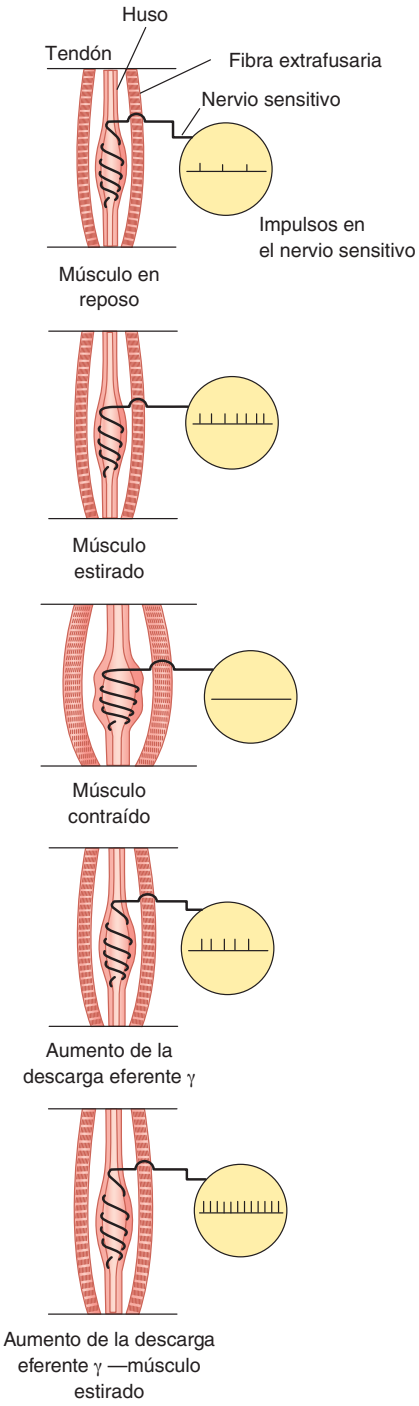


FIGURA 12-4 Efecto de los diversos trastornos sobre la descarga del huso muscular. Cuando se estira todo el músculo, el huso muscular también se estira y sus terminaciones sensitivas son activadas con una frecuencia que es proporcional al grado de estiramiento "carga del huso". Las fibras aferentes del huso dejan de descargarse cuando el músculo se contrae ("descarga del huso"). La estimulación de las neuronas motoras γ hace que se acorten los extremos contráctiles de las fibras intrafusarias. Esto estira la región de la bolsa nuclear, iniciando impulsos en las fibras sensitivas. Si todo el músculo se estira durante la estimulación de las neuronas motoras γ, aumenta más la frecuencia de descarga en las fibras sensitivas.

EFECTOS DE LA DESCARGA DE LA NEURONA MOTORA γ

La estimulación de las neuronas motoras γ produce una serie de fenómenos muy diferentes a la producida por la estimulación de las neuronas motoras α. La estimulación de las neuronas motoras γ no produce directamente contracción detectable de los músculos debido a que las fibras intrafusarias no son tan potentes o abundantes que produzcan acortamiento. Sin embargo, la estimulación hace que los extremos contráctiles de las fibras intrafusarias se acorten y por tanto distiende la porción de la bolsa nuclear de los husos para deformar los extremos e iniciar impulsos en las fibras Ia (fig. 12-4). Esto, a su vez, puede desencadenar la contracción refleja del músculo. Por consiguiente, es posible hacer que los músculos se contraigan mediante la estimulación de las neuronas motoras α que inervan las fibras extrafusarias o las neuronas motoras γ que inician la contracción de manera indirecta a través del reflejo miotático.

Si todo el músculo se estira durante la estimulación de las neuronas motoras γ, la velocidad de descarga de las fibras Ia se incrementa más (fig. 12-4). En consecuencia, el aumento de la actividad de la neurona motora γ aumenta la **sensibilidad del huso** durante el estiramiento.

En respuesta a los impulsos excitadores descendentes hacia los circuitos motores medulares, se activan las neuronas motoras α tanto como las γ. Debido a esta "**coactivación α-γ**", las fibras intrafusarias y extrafusarias se acortan al mismo tiempo y puede ocurrir actividad aferente del huso durante todo el periodo de contracción muscular. De esta manera, el uso retiene la capacidad de responder al estiramiento y ajustar de manera refleja la descarga de la neurona motora α.

CONTROL DE LA DESCARGA DE LA NEURONA MOTORA γ

Las neuronas motoras γ son reguladas en alto grado por las vías descendentes desde diversas zonas del cerebro que también controlan las neuronas motoras α (descritas adelante). Por medio de estas vías la sensibilidad de los husos musculares, y por tanto el umbral de los reflejos miotáticos en diversas partes del cuerpo, se puede ajustar y modificar para satisfacer las necesidades de control postural.

Otros factores también influyen en la descarga de la neurona motora γ. La ansiedad produce aumento de la descarga, un hecho que probablemente explique los reflejos tendinosos hiperactivos que a veces se observan en los pacientes ansiosos. Además, el movimiento inesperado conlleva una descarga eferente más intensa. La estimulación de la piel, sobre todo por compuestos nocivos, aumenta la descarga de la neurona motora γ a los husos del músculo flexor ipsolateral y a la vez disminuye la descarga a los extensores y produce el patrón opuesto en la extremidad contralateral. Es bien sabido que el tratar de tirar de las manos para separarlas cuando los dedos flexionados están enganchados facilita el reflejo rotuliano (**maniobra de Jendrassik)** y esto también suele deberse a un aumento de la descarga de la neurona motora γ iniciada por los impulsos aferentes provenientes de las manos.

INERVACIÓN RECÍPROCA

Cuando ocurre un reflejo miotático, los músculos que antagonizan la acción del músculo afectado (antagonistas) se relajan. Se dice que este fenómeno se debe a la **inervación recíproca.** Los impulsos en las fibras Ia de los husos musculares del músculo protagonista producen inhibición postsináptica de las neuronas motoras que inervan a los antagonistas. La vía que media este efecto es bisináptica. Una fibra colateral de cada fibra Ia pasa en la médula espinal a una interneurona inhibidora que experimenta sinapsis con una neurona motora que inerva a los músculos antagonistas. Este ejemplo de inhibición postsináptica se describe en el capítulo 6 y la vía se ilustra en la figura 6-6.

REFLEJO MIOTÁTICO INVERSO

Hasta cierto punto, cuanto más intensamente se estira un músculo, tanto más potente es la contracción refleja. Sin embargo, cuando la tensión alcanza una intensidad suficiente, la contracción súbitamente cesa y el músculo se relaja. Esta relajación en respuesta al estiramiento potente se denomina **reflejo miotático inverso.** El receptor del reflejo miotático inverso está en el **órgano tendinoso de Golgi** (fig. 12-5). Este órgano consta de un cúmulo de terminaciones nerviosas protuberantes dispuestas en forma de una red entre los fascículos de un tendón. Cada órgano tendinoso tiene de tres a 25 fibras musculares. Las fibras de los órganos tendinosos de Golgi constituyen las fibras nerviosas sensitivas del grupo Ib mielinizadas y de conducción rápida.

La estimulación de estas fibras Ib conduce a la generación de IPSP en las neuronas motoras que inervan el músculo del cual se originan las fibras. Las fibras Ib terminan en la médula espinal en las interneuronas inhibidoras que a su vez terminan directamente en las neuronas motoras (fig. 12-3). También hacen conexiones excitadoras con las neuronas motoras que inervan a los antagonistas del músculo.

Como los órganos tendinosos de Golgi, al igual que los husos, tienen una disposición en serie con las fibras musculares, son estimulados tanto por el estiramiento pasivo como por la contracción activa del músculo. El umbral de los órganos tendinosos de Golgi es bajo. El grado de estimulación por el estiramiento pasivo no es considerable porque más fibras musculares elásticas asumen gran parte del estiramiento y es por este motivo que es necesario un estiramiento intenso para producir relajación. Sin embargo, la contracción del músculo produce descarga con regularidad y el órgano tendinoso de Golgi funciona así como un transductor en el circuito de retroalimentación que regula la fuerza muscular, de una manera análoga al circuito retroactivo del huso que regula la longitud del músculo.

La importancia de las terminaciones primarias en los husos y en los órganos tendinosos de Golgi para regular la velocidad de la contracción muscular, la longitud muscular y la fuerza muscular se refleja en el hecho de que la sección de los nervios aferentes de un brazo hace que la extremidad se suspenda relajada en un estado semiparalizado. La interacción de la descarga del huso, la descarga del órgano tendinoso y la inervación recíproca es lo que determina la velocidad de descarga de las neuronas motoras α **(recuadro clínico 12-2)**.

TONO MUSCULAR

La resistencia de un músculo al estiramiento suele designarse como su **tono.** Si se lesiona el nervio motor de un músculo, este ofrece muy

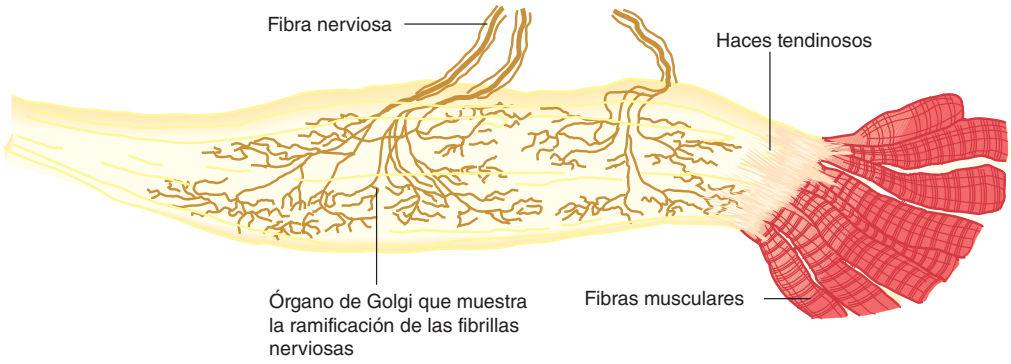


FIGURA 12-5 Órgano tendinoso de Golgi. Este órgano es el receptor para el reflejo miotático inverso y consta de un grupo de terminaciones nerviosas protuberantes de forma de malla dispuestas entre los fascículos de un tendón. La inervación está dada por el grupo Ib de fibras nerviosas sensitivas mielinizadas de conducción rápida. (Reproducido con autorización de Gray H [editor]: *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*, 40th ed. St. Louis, MO: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009.)

escasa resistencia y se dice que está **fláccido.** En un músculo **hipertónico** (**espástico**) la resistencia al estiramiento es considerable debido a los reflejos de estiramiento hiperactivos. En algún punto entre los estados de flaccidez y espasticidad está la zona vagamente definida del tono normal. Los músculos por lo general están **hipotónicos** cuando la frecuencia de descarga de la neurona motora γ es baja y están hipertónicos cuando es alta.

Cuando los músculos están hipertónicos, claramente se observa la secuencia estiramiento moderado → contracción muscular, estiramiento intenso → relajación muscular. La flexión pasiva del codo, por ejemplo, se encuentra con resistencia inmediata como resultado del reflejo de estiramiento en el músculo tríceps. El estiramiento adicional activa el reflejo miotático inverso. La resistencia a la flexión se colapsa en forma brusca y se flexiona el brazo. La flexión pasiva persistente estira de nuevo el músculo y se puede repetir la secuencia. Esta secuencia de resistencia y relajación cuando se mueve pasivamente una extremidad se conoce como el **efecto de cierre de navaja** por su semejanza con el cierre de una navaja de bolsillo. También se conoce como la **reacción de alargamiento** porque es la respuesta de un músculo espástico al alargamiento.

RECUADRO CLÍNICO 12-2

Clono

Una característica de los estados en los cuales se presenta un incremento de la descarga de la neurona motora γ es el **clono.** Este signo neurológico es la presentación de contracciones rítmicas periódicas y repetidas de un músculo sujeto a un estiramiento brusco sostenido. Solo el clono sostenido con cinco o más pulsiones se considera anormal. El clono del tobillo es un ejemplo típico. Este se inicia mediante la dorsiflexión viva y sostenida del pie y la respuesta es la flexión plantar rítmica en el tobillo. La **secuencia reflejo miotático-reflejo miotático inverso** puede contribuir a esta respuesta. Sin embargo, puede ocurrir por la descarga sincronizada de la neurona motora sin descarga del órgano tendinoso de Golgi. Los husos del músculo examinado están hiperactivos y la descarga de sus impulsos activa todas las neuronas motoras que inervan el músculo a la vez. La contracción muscular consiguiente detiene la descarga del huso. Sin embargo, se ha mantenido el estiramiento y tan pronto como se relaje el músculo se estira de nuevo y se estimulan los husos. Hay muchas causas de clono anormal, como la lesión cerebral traumática, tumores cerebrales, apoplejías y esclerosis múltiple. El clono también puede ocurrir después de la alteración de los impulsos corticales descendentes de una interneurona inhibidora glicinérgica medular llamada **célula de Renshaw.** Esta célula recibe impulsos excitadores de neuronas motoras α a través de colaterales de acciones (y a su vez inhiben las mismas). Además, las fibras corticales que activan los flexores del tobillo establecen contacto con las células de Renshaw (lo mismo que las interneuronas inhibidoras de tipo Ia) que inhiben a los extensores antagonistas del tobillo. El circuito impide la estimulación refleja de los extensores cuando los flexores están activos. Por tanto, cuando se lesionan las fibras corticales descendentes (**lesión de neurona motora superior**), no se produce la inhibición de los antagonistas. El resultado es la contracción secuencial iterativa de los flexores y los extensores del tobillo (clono). Puede presentarse el clono en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, apoplejía, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, epilepsia, insuficiencia hepática o renal y encefalopatía hepática.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Como existen diversas causas del clono, el tratamiento se centra en la causa fundamental. En algunas personas, los ejercicios de estiramiento pueden reducir los episodios de clono. Se ha demostrado que los **inmunodepresores** (p. ej., **azatioprina** y **corticosteroides**), los **anticomiciales** (p. ej., **primidona** y **levetiracetam**) y los **tranquilizantes** (p. ej., **clonazepam**) son útiles en el tratamiento del clono. También, se ha utilizado la **toxina botulínica** para bloquear la liberación de acetilcolina en el músculo, lo cual desencadena las contracciones musculares rítmicas.

REFLEJOS POLISINÁPTICOS: EL REFLEJO DE RETIRADA

Las vías del reflejo polisináptico se ramifican de manera compleja. El número de sinapsis en cada una de sus ramas es variable. Debido al retraso sináptico en cada sinapsis, la actividad en las ramas con menos sinapsis llega primero a las neuronas motoras, seguida de la actividad en las vías más largas. Esto produce el bombardeo prolongado de las neuronas motoras a partir de un solo estímulo y las respuestas prolongadas consecutivas. Asimismo, algunas de las vías de la rama se regresan sobre sí mismas y permiten que la actividad experimente resonancia hasta que no puede causar una respuesta transináptica propagada y se desvanece. Tales **circuitos resonantes** son frecuentes en el cerebro y la médula espinal.

El **reflejo de retirada** es un reflejo polisináptico típico que ocurre en respuesta a un estímulo nocivo aplicado a la piel o a los tejidos subcutáneos y al músculo. La respuesta es la contracción del músculo flexor y la inhibición de los músculos extensores, de manera que la porción del cuerpo estimulada se flexiona y se aparta del estímulo. Cuando se aplica un estímulo potente a una extremidad, la respuesta incluye no solo la flexión y la retirada de esa extremidad sino también la extensión de la extremidad opuesta. Esta **respuesta extensora cruzada** es propiamente parte del reflejo de retirada. Los estímulos potentes pueden generar actividad en la reserva de interneuronas que se difunde a las cuatro extremidades. Esta propagación de los impulsos excitadores hacia arriba y hacia abajo en la médula espinal a un número cada vez mayor de neuronas motoras se denomina **irradiación del estímulo,** y el incremento del número de unidades motoras activas se llama **alistamiento de unidades motoras.**

IMPORTANCIA DEL REFLEJO DE RETIRADA

Las respuestas flexoras pueden ser producidas por la estimulación inocua de la piel o por el estiramiento del músculo, pero las respuestas flexoras potentes con retirada son iniciadas solo por los estímulos que son nocivos o al menos potencialmente dañinos (es decir, **estímulos nociceptivos**). El reflejo de retirada cumple una función protectora pues la flexión de la extremidad estimulada la aleja de la fuente de irritación y la extensión de la otra extremidad sostiene al cuerpo. El patrón que adoptan las cuatro extremidades pone al individuo en la posición de escapar del estímulo agresor. Los reflejos de retirada son **prepotentes;** es decir, tienen prioridad en las vías medulares con respecto a cualquier otra actividad refleja que ocurra en el momento.

Muchas de las características de los reflejos polisinápticos se pueden demostrar estudiando el reflejo de retirada. El estímulo nocivo débil en un pie desencadena una respuesta de flexión mínima; los estímulos más intensos producen una flexión cada vez mayor conforme el estímulo irradia a un mayor número de neuronas motoras de la reserva que inervan los músculos de la extremidad. Los estímulos más potentes también producen una respuesta más prolongada. Un estímulo débil causa un movimiento de flexión rápido; un estímulo fuerte causa una reacción prolongada y a veces una serie de movimientos de flexión. Esta respuesta se debe a la descarga repetida y persistente de las neuronas motoras. La descarga repetida se denomina **poscarga** y se debe al bombardeo continuado de neuronas motoras por impulsos que llegan desde vías polisinápticas complejas y que forman circuitos.

A medida que aumenta la fuerza de algún estímulo nocivo, se acorta el tiempo de reacción. La facilitación espacial y temporal ocurre en sinapsis de la vía polisináptica. Los estímulos más potentes producen más potenciales de acción por segundo en las ramas activas y hacen que un mayor número de ramas se active; la suma de los EPSP hasta el nivel umbral para la generación del potencial de acción ocurre con mayor rapidez.

FRACCIONAMIENTO Y OCLUSIÓN

Otra característica de la respuesta de retirada es el hecho de que la estimulación supramáxima de alguno de los nervios sensitivos de una extremidad nunca produce una contracción tan potente de los músculos flexores como la desencadenada por la estimulación eléctrica directa de los propios músculos. Esto indica que los nervios aferentes **fraccionan** la reserva de neuronas motoras, es decir, cada nervio va solo a una parte de la reserva de neuronas motoras para los flexores de esa extremidad específica. Por otra parte, si se disecan todos los nervios sensitivos aferentes y se estimulan uno después del otro, la suma de la tensión creada por la estimulación de cada uno es mayor que la producida por la estimulación eléctrica directa del músculo o la estimulación de todos los nervios aferentes a la vez. Esto indica que los diversos nervios aferentes comparten algunas de las neuronas motoras y que la **oclusión** ocurre cuando todos los nervios aferentes son estimulados a la vez.

INTEGRACIÓN MEDULAR DE LOS REFLEJOS

Las respuestas en animales y seres humanos a la **lesión de la médula espinal** (**SCI, *spinal cord injury***) ilustran la integración de los reflejos al nivel de la médula. Las disfunciones que se observan después de la SCI son variables, desde luego, y dependen del nivel de la lesión. En el **recuadro clínico 12-3** se proporciona información sobre los problemas a largo plazo relacionados con la lesión de la médula espinal y los avances recientes en las opciones de tratamiento.

En todos los vertebrados, la transección de la médula espinal va seguida de un periodo de **choque raquídeo** durante el cual todas las respuestas reflejas medulares experimentan una depresión profunda. Después, las respuestas reflejas se restablecen y se vuelven hiperactivas. La duración del choque raquídeo es proporcional al grado de encefalización de la función motriz en las diversas especies. En los sapos y las ratas dura algunos minutos; en los perros y los gatos dura de 1 a 2 h; en los monos dura días; y en el ser humano por lo general dura un mínimo de dos semanas.

El cese del bombardeo tónico de las neuronas de la médula por los impulsos excitadores en las vías descendentes (véase adelante) sin duda desempeña una función en la patogenia del choque raquídeo. Además, las interneuronas inhibidoras medulares que normalmente por sí solas son inhibidas pueden liberarse de esta inhibición descendente y desinhibirse, lo cual, a su vez, inhibiría a las neuronas motoras. El restablecimiento de la excitabilidad refleja puede deberse a la aparición de hipersensibilidad de desnervación a los mediadores liberados por las terminaciones excitadoras raquídeas remanentes. Otro factor que contribuye puede ser la formación de colaterales a partir

RECUADRO CLÍNICO 12-3

Lesión de la médula espinal

Se ha calculado que la incidencia anual mundial de la **lesión de la médula espinal** (**SCI, *spinal cord injury***) es entre 10 y 83 por 1 millón de personas. Las principales causas son accidentes en vehículos, violencia y lesiones deportivas. La media de edad de los pacientes que sufren una SCI es 33 años y los varones superan a las mujeres en número con una proporción de casi 4:1. Casi 52% de los casos de SCI resultan en cuadriplejia y casi 42% en paraplejia. En el ser humano cuadripléjico, el umbral del reflejo de retirada es muy bajo; incluso los estímulos nocivos menores pueden causar no solo la retirada prolongada de una extremidad sino patrones de flexión y extensión intensos en las otras tres extremidades. Los reflejos miotáticos también son hiperactivos. Los estímulos aferentes irradian desde un centro reflejo hasta otro después de la SCI. Cuando se aplica a la piel un estímulo nocivo incluso relativamente leve, puede activar las neuronas autonómicas y producir la evacuación de la vejiga y el recto, sudación, palidez y fluctuaciones de la presión arterial además de la respuesta de retirada. Sin embargo, este **reflejo masivo** molesto a veces se utiliza para proporcionar a los pacientes parapléjicos un grado de control de la vejiga y el intestino. Se les puede entrenar para iniciar la micción y la defecación dando pequeños golpes o pinchando sus muslos, produciendo así un reflejo masivo intencional. Si la sección de la médula es incompleta, los estímulos nocivos relacionados con las descargas de dolor inician espasmos de los flexores que son muy molestos. Se pueden tratar con bastante eficacia mediante baclofeno, un agonista de receptor $GABA_B$ que cruza la barrera hematoencefálica y facilita la inhibición.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de los pacientes con SCI plantea problemas complejos. La administración de corticosteroides como la **metilprednisolona** puede tener efectos beneficiosos para favorecer la recuperación y reducir la pérdida de la función después de la SCI. Es necesario administrarlos poco después de la lesión y luego suspenderlos por los efectos nocivos bien establecidos del tratamiento con esteroides a largo plazo. Su utilidad inmediata posiblemente se debe a reducción de la respuesta inflamatoria en el tejido lesionado. Como los pacientes con SCI están inmóviles, desarrollan un balance negativo de nitrógeno y se catabolizan grandes cantidades de proteína corporal. Su peso corporal comprime la articulación a la piel sobre las prominencias óseas, causando la formación de **úlceras de decúbito**. Las úlceras no cicatrizan bien y son propensas a infecciones a causa del agotamiento de las proteínas del cuerpo. Las proteínas de los tejidos que se han degradado son la matriz proteínica del tejido óseo y esto, más la inmovilización, produce liberación de grandes cantidades de Ca^{2+}, que resulta en **hipercalcemia, hipercalciuria** y la formación de **cálculos de calcio** en las vías urinarias. La combinación de cálculos y parálisis de la vejiga ocasiona estasis urinaria, la cual predispone a **infecciones de las vías urinarias,** la complicación más frecuente de la lesión de la médula espinal. Continúan las investigaciones sobre las formas para lograr que se regeneren los axones de las neuronas de la médula espinal. La administración de **neurotrofina** muestra algunas perspectivas favorables en animales de experimentación lo mismo que la implantación de **células madre embrionarias** en el lugar de la lesión. Otra posibilidad que se está analizando es derivar la zona de la SCI mediante **dispositivos de interfaz cerebro-computadora.** Sin embargo, estos métodos novedosos tardarán algún tiempo para tener una aplicación clínica sistemática.

de neuronas existentes, con la formación de terminaciones excitadoras adicionales en las interneuronas y en las neuronas motoras.

La primera respuesta refleja en aparecer al ceder el choque raquídeo en el ser humano suele ser una contracción leve de los flexores y aductores de la pierna en respuesta a un estímulo nocivo (es decir, el reflejo de retirada). En algunos pacientes, el reflejo rotuliano es el primero en restablecerse. El intervalo entre la transección de la médula y la reanudación de la actividad refleja es de casi dos semanas si no ocurre alguna complicación, pero si se presentan complicaciones es mucho más prolongado. Una vez que los reflejos raquídeos comienzan a reaparecer después del choque raquídeo, su umbral desciende de manera constante.

Los circuitos intrínsecos a la médula espinal pueden producir movimientos de marcha cuando son estimulados de manera adecuada incluso después de la transección de la médula espinal en gatos y perros. Existen dos **generadores de patrón locomotor** de la médula espinal: uno en la región cervical y uno en la región lumbar. Sin embargo, esto no significa que los animales con columna vertebral o los seres humanos puedan caminar sin estimulación; el generador de patrón tiene que activarse mediante la descarga tónica de una zona definida en la porción media del cerebro, la **región locomotora mesencefálica** y, desde luego, esto solo es posible en pacientes con una transección parcial de la médula espinal. Es interesante que los generadores también puedan activarse en animales de experimentación si se les administra el precursor de noradrenalina L-dopa (levodopa) después de la sección completa de la médula espinal. Se están logrando avances en enseñar a los seres humanos con lesión de la médula espinal a adoptar algunos pasos que les permitan colocarse, con apoyo, sobre una banda sin fin.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA ORGANIZACIÓN CENTRAL DE LAS VÍAS MOTORAS

Para mover voluntariamente una extremidad, el cerebro debe planificar un movimiento, disponer del movimiento apropiado en muchas diferentes articulaciones a la vez y ajustar el movimiento comparando el plan con el desempeño. El sistema motor "aprende haciendo" y su desempeño mejora con la repetición. Esto lleva de por medio la

RECUADRO CLÍNICO 12-4

Parálisis cerebral

La **parálisis cerebral** (***CP, cerebral palsy***) es un término que se utiliza para describir uno de varios trastornos neurológicos no progresivos que ocurren antes o durante el nacimiento o en las primeras etapas de la infancia. Los factores prenatales, como la exposición del cerebro en desarrollo a la hipoxia, las secreciones y las toxinas, contribuyen con 70 a 80% de los casos de parálisis cerebral. Los síntomas característicos del trastorno son espasticidad, ataxia, disfunciones del control motor fino y anomalías de la marcha (agachada o "marcha en tijeras»". Las disfunciones sensitivas comprenden la pérdida de la vista y la audición así como dificultades del aprendizaje y las convulsiones a menudo se presentan en los niños con parálisis cerebral. En los países desarrollados, la prevalencia de la parálisis cerebral es 2 a 2.5 casos por 1 000 niños nacidos vivos; sin embargo, la prevalencia de la parálisis cerebral en niños que nacen prematuros es mucho más alta que en los nacidos a término. Con base en las diferencias del tono en reposo en los músculos y las extremidades afectadas, se clasifica la parálisis cerebral en diferentes grupos. La más frecuente es la **parálisis cerebral espástica** que se caracteriza por **espasticidad, hiperreflexia,** clono y un **signo de Babinski positivo.** Todos estos son signos de lesión del haz corticoespinal (recuadro clínico 12-5). La **parálisis cerebral discinética** se caracteriza por movimientos involuntarios anormales (**corea** y **atetosis**) y se considera que refleja daño de las zonas motoras extrapiramidales. No es poco común que se presenten signos de los dos tipos de parálisis en forma simultánea. El tipo más infrecuente es la **CP hipotónica**, que se manifiesta por hipotonía troncal y de la extremidad, hiperreflexia y reflejos primitivos persistentes.

AVANCES TERAPÉUTICOS

No hay curación para la parálisis cerebral. El tratamiento suele consistir en fisioterapia y ergoterapia. Se han utilizado inyecciones de toxina botulínica en los músculos afectados para disminuir la espasticidad muscular, sobre todo en el músculo gemelo. Otros fármacos que se utilizan para tratar la espasticidad muscular en pacientes con parálisis cerebral son **diazepam** (una benzodiazepina que se une a los receptores $GABA_A$), **baclofeno** (un agonista en los receptores $GABA_B$ presináptico de la médula espinal) y **dantroleno** (un relajante muscular directo). Se han utilizado diversos procedimientos quirúrgicos para tratar la parálisis cerebral, entre ellos, la **rizotomía dorsal selectiva** (sección de las raíces dorsales) y la **tenotomía** (laceración del tendón de los músculos gemelos).

plasticidad sináptica. La lesión de la corteza cerebral antes o durante el parto o en los primeros dos a tres años del desarrollo puede dar por resultado parálisis cerebral, un trastorno que afecta al tono **muscular, al movimiento y la coordinación** (recuadro clínico 12-4).

Se dispone de evidencia considerable de un esquema de control motor general como el que se muestra en la figura 12-6. Las órdenes para el movimiento voluntario se originan en las zonas de asociación cortical. Los movimientos se planifican en la corteza así como en los ganglios basales y las porciones laterales de los hemisferios cerebelosos, según lo indica el incremento de la actividad eléctrica antes del movimiento. Los ganglios basales y el cerebelo canalizan la información a las cortezas premotora y motora por medio del tálamo. Las órdenes motoras de la corteza motora se transmiten en gran parte por medio de los haces corticoespinales a la médula espinal y por los haces corticobulbares correspondientes a la neurona motora del tronco del encéfalo. Sin embargo, las colaterales de estas vías y algunas conexiones directas desde la corteza motora terminan en núcleos del tronco del encéfalo, que también se proyectan a las neuronas motoras en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Asimismo, estas vías pueden mediar el movimiento voluntario. El movimiento genera alteraciones de los impulsos sensitivos provenientes de los sentidos especiales y de músculos, tendones, articulaciones y piel. Esta información retroalimentaria, que ajusta y suaviza el movimiento, se transmite directamente a la corteza motora y al espinocerebelo. El espinocerebelo se proyecta a su vez al tronco del encéfalo. Las principales vías del tronco del encéfalo que se ocupan

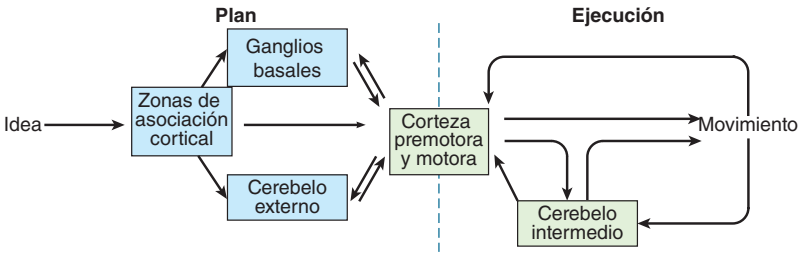


FIGURA 12-6 **Control del movimiento voluntario.** Las órdenes para el movimiento voluntario se originan en zonas de asociación cortical. La corteza, los ganglios basales y el cerebelo funcionan en cooperación para planificar los movimientos. Los movimientos ejecutados por la corteza experimentan relevo a través de los haces corticoespinales y los haces corticobulbares hacia las neuronas motoras. El cerebelo proporciona retroalimentación para ajustar y suavizar el movimiento.

de la postura y la coordinación son los haces rubroespinal, reticuloespinal, tectoespinal y vestibuloespinal.

CORTEZA MOTORA Y MOVIMIENTO VOLUNTARIO

CORTEZA MOTORA PRIMARIA

En la figura 8-8 se muestran las ubicaciones de las principales regiones corticales que intervienen en el control motor. La **corteza motora primaria (M1)** está en la circunvolución precentral del lóbulo frontal, extendiéndose hacia el surco central. Por medio de experimentos de estimulación en pacientes sometidos a craneotomía bajo anestesia local, se han obtenido mapas de esta región que demuestran dónde se representan las diferentes partes del cuerpo en la circunvolución precentral. La figura 12-7 muestra el **homúnculo motor** con los pies en la parte superior de la circunvolución y la cara en la base. Las zonas faciales están representadas a ambos lados, pero el resto de la representación por lo general es unilateral y la zona motora cortical controla la musculatura en el lado opuesto del cuerpo. La representación cortical de cada parte del cuerpo tiene un tamaño proporcional a la destreza con la que esa parte se utiliza para el movimiento voluntario fino. Las regiones que intervienen en el habla y en los movimientos de la mano tienen un gran tamaño en la corteza; el empleo de la faringe, los labios y la lengua para formar palabras y de los dedos de las manos y los pulgares opuestos para manipular el medio ambiente son actividades en las que los seres humanos tienen destrezas especiales.

Las técnicas de imágenes del cerebro modernas como la **tomografía por emisión de positrones (PET, *positive emission tomography*)** y las **imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*)** se han utilizado para mapear

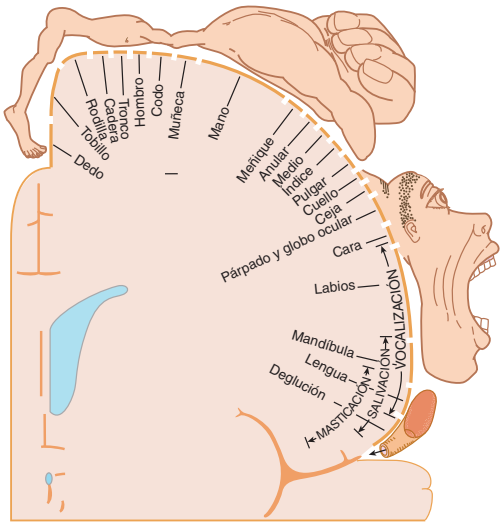


FIGURA 12-7 Homúnculo motor. La figura representa, en un corte coronal de la circunvolución precentral, la ubicación de la representación cortical de las diversas partes. El tamaño de las diversas partes es proporcional a la zona cortical dedicada a ellas. Compárese con la figura 8-9 que muestra el homúnculo sensitivo. (Reproducido con autorización de Penfield W, Rasmussen G: *The Cerebral Cortex of Man*. Macmillan, 1950.)

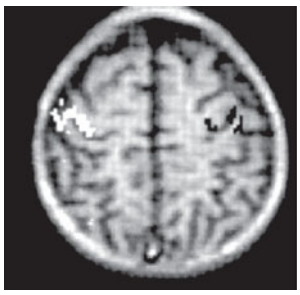


FIGURA 12-8 Zona de la mano de la corteza motora que se demuestra mediante imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) en un niño de siete años de edad. Los cambios en la intensidad de la señal, medidos utilizando un método llamado resonancia magnética ecoplanar, se deben a cambios del flujo, el volumen y la oxigenación de la sangre. Se dieron instrucciones al niño para que apretara de manera repetida una pelota de gomaespuma con una velocidad de dos a cuatro compresiones por segundo con la mano derecha o la izquierda. Los cambios en la actividad cortical mientras la pelota estaba en la mano derecha se muestran en negro. Los cambios en la actividad cortical mientras la pelota estaba en la mano izquierda se muestran en blanco. (Datos de Novotny EJ, *et al.*: Functional magnetic resonance imaging (fMRI) in pediatric epilepsy. Epilepsia 1994;35(Supp 8):36.)

la corteza e identificar las zonas motoras. La figura 12-8 muestra la activación de la región de la corteza motriz que corresponde a la mano mientras aprieta en forma repetida una pelota con la mano derecha o la izquierda.

Las células de las zonas motoras corticales están dispuestas en una **organización columnar.** La capacidad para desencadenar movimientos definidos de un solo músculo mediante la estimulación eléctrica de una columna dentro de M1 condujo a la noción de que esta zona intervenía en el control de los músculos individuales. Investigaciones más recientes han demostrado que las neuronas en varias columnas corticales se proyectan al mismo músculo; de hecho, la mayor parte de los estímulos activan más de un solo músculo. Además, las células de cada columna reciben impulsos sensitivos muy considerables desde la zona periférica en la cual producen movimiento, lo que proporciona la base para el control retroalimentario del movimiento.

Algunos de estos impulsos pueden ser directos y algunos hacen relevos desde otras porciones de la corteza. La noción actual es que las neuronas M1 representan movimientos de grupos de músculos para diferentes zonas.

ZONA MOTORA SUPLEMENTARIA

La zona motora suplementaria se encuentra en el banco superior del surco del cíngulo o por arriba del mismo sobre el lado interno del hemisferio. Se proyecta a la corteza motora primaria y también contiene un mapa del cuerpo; pero es menos preciso que en M1. La zona motora suplementaria puede participar principalmente en organizar o planificar las secuencias motrices, en tanto que el M1 ejecuta los movimientos. Las lesiones de esta región en los simios causan dificultades para llevar a cabo actividades complejas y dificultades con la coordinación bimanual.

Cuando los seres humanos cuentan números sin hablar, la corteza motora está quiescente, pero cuando cuentan en voz alta, el flujo sanguíneo aumenta en M1 y en la zona motora suplementaria. Por consiguiente, las dos regiones participan en el movimiento

voluntario cuando los movimientos que se realizan son complejos y conllevan planificación.

CORTEZA PREMOTORA

La corteza premotora está situada anterior a la circunvolución precentral, en la superficie cortical externa e interna; también contiene un mapa somatotópico. Esta región recibe neuronas aferentes de regiones sensitivas de la corteza parietal y se proyecta a M1, la médula espinal y la formación reticular del tronco del encéfalo. Dicha región puede ocuparse de establecer la postura al inicio de un movimiento planificado y de lograr que el individuo se prepare para moverse. En su mayor parte participa en el control de los músculos proximales de la extremidad que son necesarios para orientar el cuerpo para el movimiento.

CORTEZA PARIETAL POSTERIOR

La región somatosensitiva y porciones relacionadas del lóbulo parietal posterior se proyectan a la corteza premotora. Las lesiones de la región somatosensitiva producen deficiencias del desempeño motor que se caracterizan por la incapacidad para ejecutar secuencias aprendidas de movimientos, como el comer con cuchillo y tenedor. Algunas de las neuronas se ocupan de dirigir las manos hacia un objeto y manipularlo, en tanto que otras se ocupan de la coordinación de las manos y los ojos. Como se señaló antes, las neuronas en esta corteza parietal posterior contribuyen a las vías descendentes que intervienen en el control motor.

PLASTICIDAD

Un descubrimiento notable que fue posible gracias a la PET y a la fMRI es que la corteza motora muestra la misma clase de plasticidad ya descrita para la corteza sensitiva en el capítulo 8. Por ejemplo, las zonas de los dedos de la mano de la corteza motora contralateral aumentan de tamaño a medida que se aprende un patrón de movimiento rápido de los dedos de una mano: este cambio es detectable en una semana y máximo a las cuatro semanas. Las zonas corticales de los impulsos eferentes a otros músculos también aumentan de tamaño cuando el aprendizaje motor afecta a estos músculos. Cuando se produce una pequeña lesión isquémica focal en la región de la mano de la corteza motora de los simios, la zona de la mano puede reaparecer con restablecimiento de la función motora en una parte adyacente no lesionada de la corteza. Por consiguiente, los mapas de la corteza motora no son inmutables y se modifican con la experiencia.

CONTROL DE MÚSCULOS AXILES Y DISTALES

En el tronco del encéfalo y en la médula espinal las vías y neuronas que se ocupan del control de los músculos esqueléticos del tronco (axil) y de las porciones proximales de las extremidades están situadas en las porciones internas o ventrales, en tanto que las vías y las neuronas que se ocupan del control de los músculos esqueléticos en las porciones distales de las extremidades están situadas en la porción externa. Los músculos axiles intervienen en los ajustes posturales y los movimientos burdos, en tanto que los músculos distales de las extremidades sirven para mediar los movimientos especializados finos. Así, por ejemplo, las neuronas de la porción interna del asta ventral inervan los músculos proximales de las extremidades, sobre todo los flexores, en tanto que las neuronas del asta ventral lateral inervan los músculos distales de las extremidades. Asimismo, el haz corticoespinal y las vías descendentes internas del tronco del encéfalo (haz tectoespinal, reticuloespinal y vestibuloespinal) se ocupan de los ajustes de los músculos proximales y la postura, en tanto que los haces corticoespinales y rubroespinales externos se ocupan de los músculos distales de la extremidad y, sobre todo, en el caso del haz corticoespinal externo, de los movimientos voluntarios especializados. Desde la perspectiva filogenética las vías externas son más recientes.

HACES CORTICOESPINAL Y CORTICOBULBAR

La organización somatotópica que se acaba de describir para la corteza motora se continúa en todas las vías desde la corteza hasta las neuronas motoras. Los axones de las neuronas de la corteza motora que se proyectan a las neuronas motoras de la médula espinal forman los **haces corticoespinales**, un fascículo de tamaño considerable de alrededor de 1 millón de fibras. Casi 80% de estas fibras cruzan la línea media en las pirámides medulares para formar el **haz corticoespinal externo** (fig. 12-9). Un 20% restante está constituido por el **haz corticoespinal ventral**, que no cruza la línea media hasta que llega al nivel de la médula espinal en la cual termina. Las neuronas del haz corticoespinal externo forman conexiones monosinápticas con las neuronas motoras, sobre todo las que se ocupan de movimientos especializados. Muchas neuronas del haz corticoespinal también forman sinapsis con las interneuronas medulares que preceden a las neuronas motoras; esta vía indirecta es importante para coordinar grupos de músculos.

La trayectoria desde la corteza hasta la médula espinal pasa a través de la **corona radiada** hacia la extremidad posterior de la **cápsula interna.** En el mesencéfalo cruzan el **pedúnculo cerebral** y la protuberancia anular basal hasta que llegan a las **pirámides bulbares** en su camino hacia la médula espinal.

El **haz corticobulbar** consta de las fibras que pasan desde la corteza motora hasta las neuronas motoras en los núcleos trigémino, facial e hipogloso. Las neuronas corticobulbares terminan directamente en los núcleos de pares craneales o en sus interneuronas antecedentes dentro del tronco del encéfalo. Sus axones cruzan a través del origen de la cápsula interna, el pedúnculo cerebral (medial a las neuronas del haz corticoespinal), para descender con las fibras del haz corticoespinal en la protuberancia anular y el bulbo raquídeo.

El sistema motor puede dividirse en neuronas motoras inferiores y superiores. Las **neuronas motoras inferiores** designan las neuronas motoras medulares y craneales que inervan directamente los músculos esqueléticos. Las **neuronas motoras superiores** son las que están en la corteza y el tronco del encéfalo y que activan a las neuronas motoras inferiores. Las respuestas fisiopatológicas a la lesión de las neuronas motoras inferiores y superiores son muy distintivas (recuadro clínico 12-5).

ORÍGENES DE LOS HACES CORTICOESPINAL Y CORTICOBULBAR

Las neuronas de los haces corticoespinal y corticobulbar tienen forma piramidal y están situadas en la capa V de la corteza cerebral (véase cap. 14). Las zonas corticales en las que se originan estos

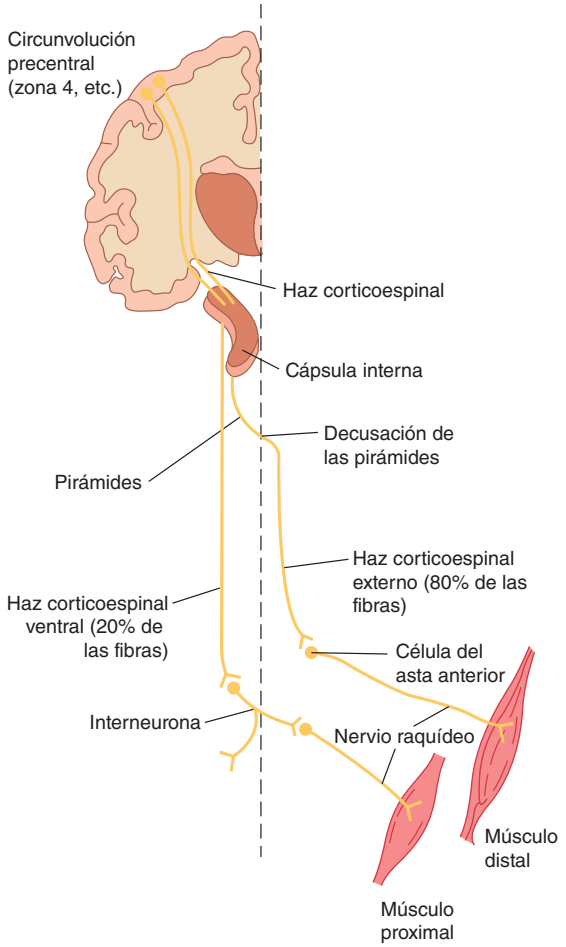


FIGURA 12-9 Los haces corticoespinales. Este haz se origina en la circunvolución precentral y pasa a través de la cápsula interna. La mayor parte de las fibras se cruzan en las pirámides y descienden en la sustancia blanca externa de la médula espinal para formar la división lateral del haz que puede formar conexiones monosinápticas con las neuronas motoras medulares. La división ventral del haz se mantiene sin cruzarse hasta llegar a la médula espinal, donde los axones terminan en las interneuronas raquídeas precedentes a las neuronas motoras.

haces fueron identificadas mediante la estimulación eléctrica que producía el movimiento definido inmediato. Alrededor de 31% de las neuronas del haz corticoespinal provienen de la corteza motora primaria. La corteza premotora y la corteza motora suplementaria contribuyen a 28% de las neuronas del haz corticoespinal. Un 40% restante de las neuronas del haz corticoespinal se origina en el lóbulo parietal de la región somatosensitiva primaria de la circunvolución poscentral.

FUNCIÓN EN EL MOVIMIENTO

El sistema corticoespinal y corticobulbar es la principal vía para iniciar el movimiento voluntario especializado. Eso no significa que el movimiento, incluso el movimiento fino, sea imposible sin ella. Los vertebrados que no son mamíferos básicamente no tienen un sistema corticoespinal y corticobulbar, pero se mueven con gran agilidad. Los gatos y los perros se paran, caminan y corren después de la destrucción completa de este sistema. Solo en los primates se producen disfunciones relativamente notables.

La sección cuidadosa de las pirámides para producir una destrucción muy selectiva del haz corticoespinal externo en los primates de laboratorio produce la pérdida inmediata y persistente de la capacidad para sujetar objetos pequeños entre los dos dedos y para hacer movimientos aislados de la muñeca. Sin embargo, el animal todavía puede utilizar la mano de una manera burda y puede pararse y caminar. Estas disfunciones son compatibles con la pérdida del control de la musculatura distal de las extremidades, que se ocupan de los movimientos diestros finos. Por otra parte, las lesiones del haz corticoespinal ventral producen deficiencias musculares axiles que causan dificultades con el equilibrio, la marcha y el trepar.

VÍAS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO QUE INTERVIENEN EN LA POSTURA Y EN EL MOVIMIENTO VOLUNTARIO

Como se señaló antes, las neuronas motoras medulares están organizadas de manera que las que inervan la mayor parte de los músculos proximales están situadas más internas y las que inervan los músculos más distales están situadas en una porción más externa. Esta organización también se refleja en las vías descendentes del tronco del encéfalo **(fig. 12-10)**.

VÍAS INTERNAS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO

Las vías internas del tronco del encéfalo, que funcionan en armonía con el haz corticoespinal ventral, son los haces **reticuloespinal, vestibuloespinal y tectoespinal** de la protuberancia anular y el bulbo raquídeo. Estas vías descienden en los cordones ventrales ipsolaterales de la médula espinal y terminan de forma predominante en interneuronas y neuronas proprioespinales largas en la porción ventromedial del haz ventral para controlar los músculos axiles y proximales. Algunas neuronas de la vía interna forman sinapsis directas con las neuronas motoras que controlan los músculos axiles.

Los haces vestibuloespinales internos y externos intervienen en la función vestibular y se describen brevemente en el capítulo 10. El haz interno se origina en los núcleos vestibulares interno e inferior y se proyecta a ambos lados a las neuronas motoras medulares cervicales que controlan la musculatura del cuello. El haz externo se origina en los núcleos vestibulares externos y se proyecta en el mismo lado a las neuronas de todos los niveles medulares. Activa las neuronas motoras que inervan los músculos antigravedad (p. ej., los extensores proximales de la extremidad) para controlar la postura y el equilibrio.

Los haces reticuloespinales de la protuberancia anular y el bulbo raquídeo se proyectan a todos los niveles medulares. Intervienen en el mantenimiento de la postura y en la modulación del tono muscular, sobre todo a través de una neurona aferente hacia las neuronas motoras γ. Las neuronas reticuloespinales de la protuberancia anular son principalmente excitadoras y las neuronas reticuloespinales del bulbo raquídeo son principalmente inhibidoras.

RECUADRO CLÍNICO 12-5

Lesión de neurona motora inferior en comparación con la superior

Las **neuronas motoras inferiores** son aquellas cuyos axones terminan en los músculos esqueléticos. El daño a estas neuronas se relaciona con **parálisis fláccida, atrofia muscular, fasciculaciones** (contracciones musculares visibles que aparecen como aleteos bajo la piel), **hipotonía** (disminución del tono muscular) e **hiporreflexia** o **arreflexia**. Un ejemplo de una enfermedad que produce lesión de la neurona motora inferior es la **esclerosis lateral amiotrófica** (ALS). "Amiotrófica" significa "no nutrición del músculo" y describe la atrofia que los músculos experimentan por el desuso. "Esclerosis" se refiere a la dureza que se percibe cuando el patólogo examina la médula espinal en la necropsia. La dureza se debe a la proliferación de los astrocitos y la fibrosis de los cordones externos de la médula espinal. La esclerosis lateral amiotrófica es una degeneración progresiva y selectiva de las neuronas motoras α. A esta enfermedad letal se le conoce como **enfermedad de Lou Gehrig** en recuerdo a un famoso jugador de béisbol estadounidense que murió por ALS. La incidencia anual mundial de ALS se ha estimado en 0.5 a 3 casos por 100 000 personas. La enfermedad no tiene límites raciales, socioeconómicos o étnicos. La esperanza de vida de los pacientes con ALS suele ser de tres a cinco años después del diagnóstico. La ALS se diagnostica con mayor frecuencia en personas de mediana edad y afecta más a menudo a varones que a mujeres. La mayoría de los casos de ALS son de origen esporádico; sin embargo, 5 a 10% de los casos tiene un vínculo familiar. Las posibles causas comprenden virus, neurotoxinas, metales pesados, defectos de ADN (sobre todo en la ALS familiar), anomalías del sistema inmunitario y anomalías enzimáticas. Casi 40% de los casos familiares tiene una mutación del gen para la superóxido dismutasa de Cu/Zn (*SOD-1*) en el cromosoma 21. La SOD es un depurador de radicales libres que reduce la lesión oxidativa. Un gen de SOD-1 defectuoso permite la acumulación de los radicales libres y la destrucción de las neuronas. Algunos datos indican aumento de la excitabilidad de los núcleos cerebelosos profundos como consecuencia de que la inhibición de **conductos de potasio (SK) activados por calcio de pequeña conductancia** contribuye a la aparición de la ataxia cerebelosa.

Las **neuronas motoras superiores** suelen designar las neuronas del haz corticoespinal que inervan las neuronas motoras medulares, pero también comprenden neuronas del tronco del encéfalo que controlan a las neuronas motoras medulares. El daño de estas neuronas en un principio hace que los músculos se tornen débiles y fláccidos pero tarde o temprano conducen a espasticidad, **hipertonía** (aumento de la resistencia al movimiento pasivo), reflejos miotáticos hiperactivos y reflejo extensor plantar anormal (signo de Babinski positivo). El signo de Babinski es la dorsiflexión del dedo gordo del pie y la separación de los demás dedos cuando se rasca la superficie externa de la planta del pie. En los adultos, la respuesta normal a esta estimulación es la flexión plantar de todos los dedos del pie. Se considera que el signo de Babinski es un reflejo de retirada flexora que normalmente es controlado por el sistema corticoespinal externo. Es útil para localizar los procesos patológicos, pero se desconoce su importancia fisiológica. Sin embargo, en los lactantes cuyos haces corticoespinales no están bien desarrollados, la dorsiflexión del dedo gordo y la separación de los otros dedos es la respuesta natural a los estímulos aplicados a la planta del pie.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Uno de los pocos fármacos que reducen de manera modesta el ritmo de progresión de la ALS es en **riluzol**, un compuesto que abre los conductos SK y parece eficaz para evitar el daño nervioso causado por la liberación excesiva del aminoácido excitatorio glutamato. La espasticidad relacionada con la enfermedad de la neurona motora puede reducirse con el relajante muscular **baclofeno** (un derivado de GABA); en algunos casos, se administra una infusión de baclofeno en la subaracnoides a través de una bomba lumbar implantada. La espasticidad también puede tratarse con **tizanidina**, un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 de acción central; se piensa que su eficacia se debe al aumento de la inhibición presináptica de las neuronas motoras medulares. La **toxina botulínica** también está aprobada para el tratamiento de la espasticidad; esta toxina actúa uniéndose a los receptores de las terminaciones nerviosas colinérgicas para disminuir la liberación de acetilcolina y causar bloqueo neuromuscular.

El haz tectoespinal se origina en el colículo superior del mesencéfalo. Se proyecta a la médula espinal cervical contralateral para controlar los movimientos de la cabeza y los ojos.

VÍA EXTERNA DEL TRONCO DEL ENCÉFALO

El principal control de los músculos distales se origina en el haz corticoespinal externo, pero las neuronas dentro del núcleo rojo del mesencéfalo cruzan la línea media y se proyectan a las interneuronas en la porción dorsolateral del asta ventral espinal para también influir en las neuronas motoras que controlan los músculos distales de la extremidad. Este **haz rubroespinal** excita a las neuronas motoras flexoras e inhibe a las neuronas motoras extensoras. Esta vía no es muy prominente en el ser humano, pero participa en la postura típica de la rigidez de descorticación (véase adelante).

SISTEMAS REGULADORES DE LA POSTURA

En el animal intacto, las respuestas motoras individuales están sumergidas en el patrón total de la actividad motriz. Cuando se efectúa una sección transversal del eje neural, las actividades integradas por debajo de la sección se interrumpen, o se liberan, del control de los centros

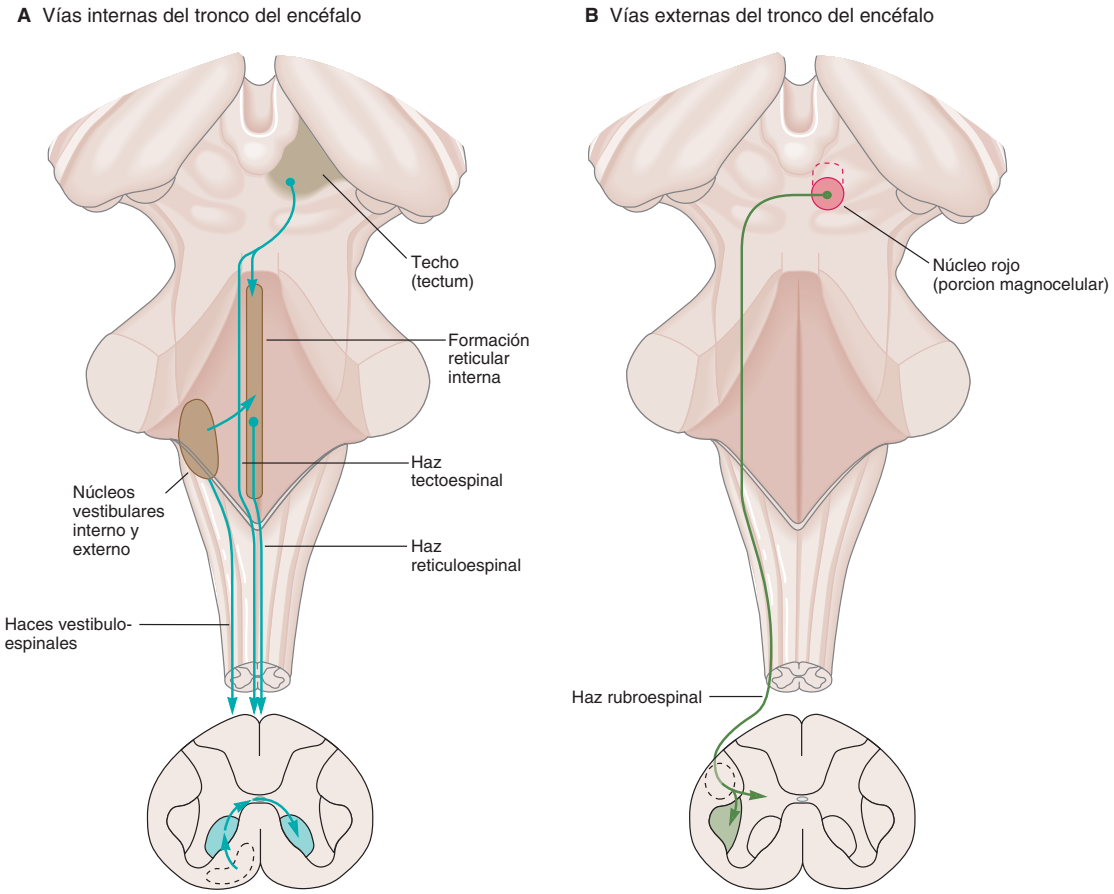


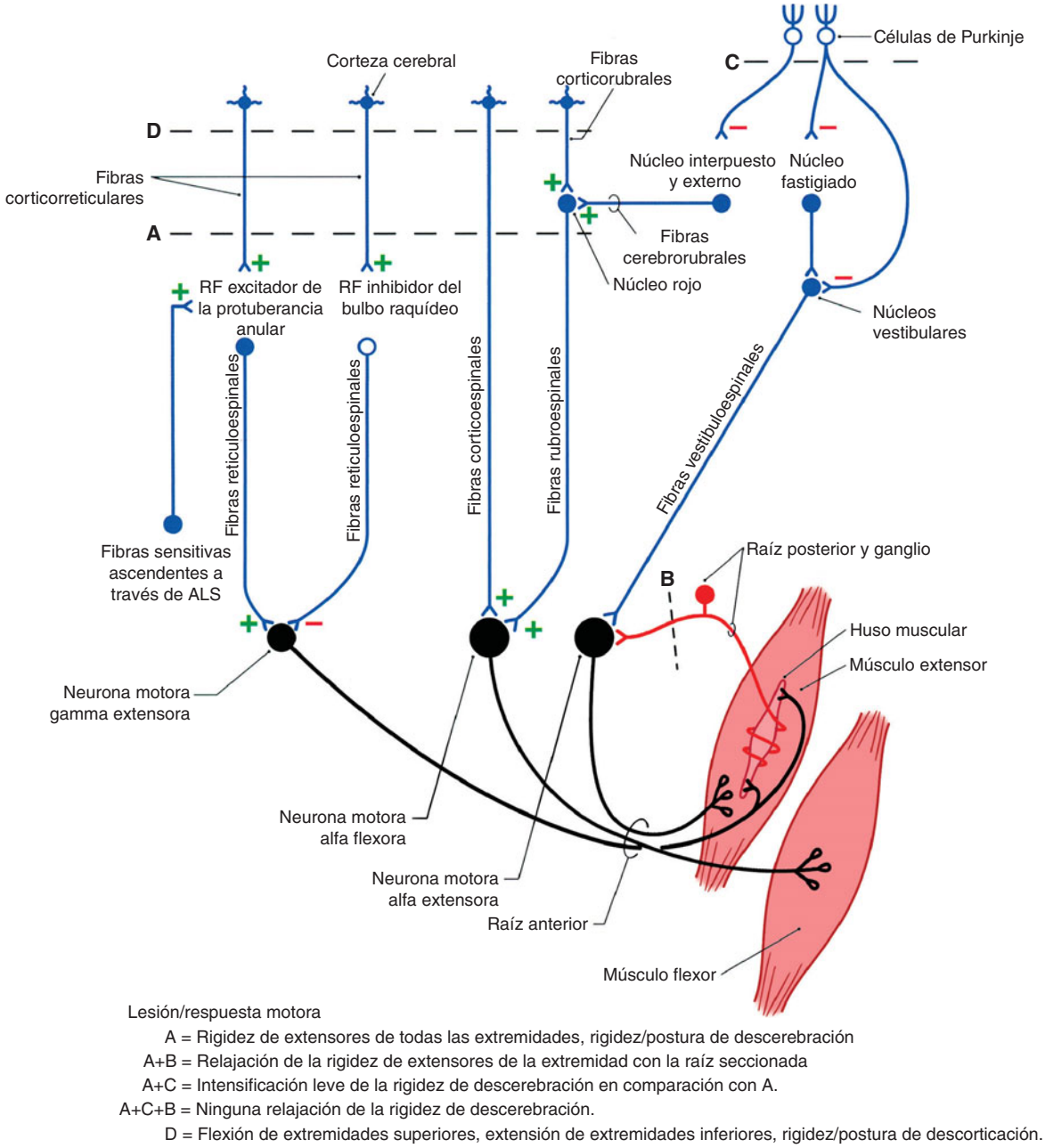
FIGURA 12-10 Vías descendentes internas y externas del tronco del encéfalo en el control motor. A) Las vías internas (reticuloespinales, vestibuloespinales y tectoespinales) terminan en la región ventromedial de la sustancia gris medular y controlan los músculos axiles y proximales. **B)** La vía externa (rubroespinal) termina en la zona dorsolateral de la sustancia gris medular y controla los músculos distales. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science,* 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

encefálicos superiores y a menudo parecen acentuarse. La liberación de este tipo, un principio fundamental en neurología, puede deberse en algunas situaciones a la eliminación de un control inhibidor por los centros neurales superiores. Una causa más importante de la hiperactividad manifiesta es la pérdida de la diferenciación de la reacción, de manera que ya no encaja en el patrón más amplio de actividad motora. La investigación mediante el empleo de modelos animales ha permitido obtener información sobre la participación de los mecanismos corticales y del tronco del encéfalo que intervienen en el control del movimiento voluntario y la postura. Las deficiencias del control motor que se observan después de diversas lesiones son parecidas a las que se observan en seres humanos con daño de las mismas estructuras.

DESCEREBRACIÓN

Una transección completa del tronco del encéfalo entre los colículos superior e inferior permite a las vías del tronco del encéfalo funcionar independientemente de sus impulsos provenientes de estructuras cerebrales superiores. A esto se le denomina **descerebración mesocolicular** y se representa de forma esquemática en la **figura 12-11** mediante la línea punteada marcada A. Esta lesión interrumpe todos los impulsos provenientes de la corteza (haces corticoespinal y corticobulbar) y el núcleo rojo (haz rubroespinal), principalmente a los músculos distales de las extremidades. Las vías reticuloespinales excitadoras e inhibidoras (sobre todo a los músculos extensores posturales) se mantienen intactas. La dominancia del impulso desde las vías sensitivas ascendentes a la vía reticuloespinal excitadora da por resultado hiperactividad en los músculos extensores de las cuatro extremidades, a lo que se le llama **rigidez de descerebración.** Esto se parece a lo que sobreviene después de una **hernia transtentorial** causada por una lesión supratentorial. La herniación transtentorial puede ocurrir en pacientes con tumores de gran tamaño o con una hemorragia en el hemisferio cerebral. La **figura 12-12A** muestra la postura típica de tal paciente. En el **recuadro clínico 12-6** se describen las complicaciones relacionadas con la herniación transtentorial.

En los gatos con descerebración mesocolicular, la sección de las raíces dorsales para una extremidad (línea punteada marcada B en la figura 12-11) elimina de inmediato la hiperactividad de los músculos extensores. Esto indica que la rigidez de descerebración es la espasticidad causada por la facilitación del reflejo de estiramiento o miotático. Es decir, los impulsos excitadores de la vía reticuloespinal activan a las neuronas motoras γ que de manera indirecta activan a las neuronas motoras α (a través de la actividad aferente del fascículo IA). A esto se le llama **circuito gamma**.



Lesión/respuesta motora

A = Rigidez de extensores de todas las extremidades, rigidez/postura de descerebración

A+B = Relajación de la rigidez de extensores de la extremidad con la raíz seccionada

A+C = Intensificación leve de la rigidez de descerebración en comparación con A.

A+C+B = Ninguna relajación de la rigidez de descerebración.

D = Flexión de extremidades superiores, extensión de extremidades inferiores, rigidez/postura de descorticación.

FIGURA 12-11 Un esquema de circuito que representa las lesiones infligidas a animales de experimentación para reproducir las disfunciones de descerebración y descorticación en seres humanos. Las transecciones bilaterales se señalan con las líneas punteadas A, B, C y D. La descerebración es a nivel mesocolicular (A), la descorticación es rostral al colículo superior, raíces dorsales seccionadas para una extremidad (B) y resección del lóbulo anterior del cerebelo (C). El objetivo fue identificar los sustratos anatómicos que intervienen en la rigidez y la postura de descerebración o descorticación en seres humanos con lesiones que aíslan el proencéfalo del tronco del encéfalo o separan el tronco del encéfalo rostral del caudal y la médula espinal. (Reproducido con autorización de Haines DE [editor]: *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 3rd ed. St. Louis, MO: Elsevier, 2006.)

Se desconoce el lugar exacto donde se originan en la corteza cerebral las fibras que inhiben los reflejos miotáticos. En determinadas condiciones, la estimulación del borde anterior de la circunvolución precentral puede causar inhibición de los reflejos miotáticos y movimientos evocados desde la corteza. Esta región, que también se proyecta a los ganglios basales, se denomina **franja supresora.**

También hay indicios de que la rigidez de descerebración conduce a la activación directa de las neuronas motoras α. Si se extirpa el lóbulo anterior del cerebelo a un animal descerebrado (línea punteada marcada C en la figura 12-11), la hiperactividad de los músculos extensores se acentúa (**rigidez de descerebración**). Esta sección elimina la inhibición cortical del núcleo fastigiado del cerebelo y de

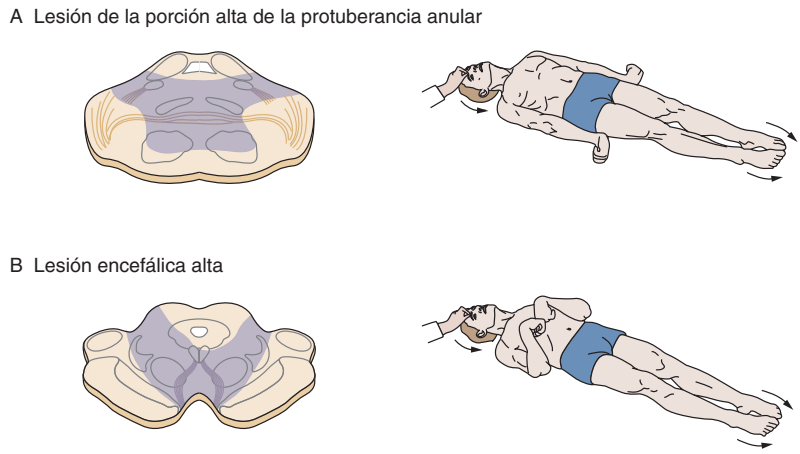


FIGURA 12-12 **Posturas de descerebración y descorticación. A)** La lesión del mesencéfalo inferior y la protuberancia anular superior produce postura de descerebración en la que las extremidades inferiores quedan extendidas con los dedos de los pies apuntando hacia dentro y las extremidades superiores quedan extendidas con los dedos de las manos flexionados y los antebrazos en pronación. El cuello y la cabeza están extendidos. **B)** La lesión en el mesencéfalo superior puede causar postura de descorticación en la cual las extremidades superiores quedan flexionadas, las extremidades inferiores extendidas con los dedos apuntando un poco hacia dentro y la cabeza en extensión. (Modificado con permiso de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

manera secundaria aumenta la excitación hacia los núcleos vestibulares. La sección subsiguiente de la raíz dorsal no invierte la rigidez; por consiguiente, se debía a la activación de las neuronas motoras α independientes del circuito gamma.

RECUADRO CLÍNICO 12-6

Hernia transtentorial

Las lesiones expansivas por tumores de gran tamaño, hemorragias, apoplejías o abscesos en el hemisferio cerebral pueden desplazar el gancho del lóbulo temporal sobre el borde de la tienda del cerebelo, comprimiendo el par craneal III ipsolateral (**hernia transtentorial**). Antes de la hernia estos pacientes experimentan disminución del estado de conciencia, letargia, reacción débil de las pupilas, desviación del ojo en una posición "hacia abajo y afuera", reflejos hiperactivos y signo de Babinski bilateral (por compresión del haz corticoespinal ipsolateral). Después del prolapso del cerebro, los pacientes están descerebrados y en estado de coma, tienen dilatación fija de las pupilas y no presentan movimientos oculares. Una vez que el daño se extiende al mesencéfalo, sobreviene un **tipo de respiración de Cheyne–Stokes**, que se caracteriza por una respiración de profundidad cambiante con periodos interpuestos de apnea. Tarde o temprano se pierde la función bulbar, cesa la respiración y no es probable el restablecimiento. Las masas hemisféricas más cercanas a la línea media comprimen la formación reticular talámica y pueden causar coma antes que ocurran los hallazgos oculares (**hernia central**). A medida que aumenta la masa, resulta afectada la función mesencefálica, se dilatan las pupilas y sobreviene una postura de descerebración. Conforme avanza la hernia, se pierden las funciones pontovestibulares y luego las respiratorias bulbares.

DESCORTICACIÓN

La eliminación de la corteza cerebral (**descorticación**), línea punteada marcada con D en la figura 12-11 produce **rigidez de descorticación** que se caracteriza por flexión de las extremidades superiores al nivel del codo e hiperactividad de los extensores en las extremidades inferiores **(fig. 12-12B)**. La flexión se debe a la excitación rubroespinal de los músculos flexores en las extremidades superiores; la hiperextensión de las extremidades inferiores se debe a los mismos cambios que ocurren después de la descerebración mesocolicular.

Se observa rigidez de descorticación en el lado hemipléjico después de hemorragias o trombosis en la cápsula interna. Probablemente por su anatomía, las arterias pequeñas en la cápsula interna son muy propensas a romperse o a la obstrucción trombótica de manera que este tipo de rigidez de descorticación es muy frecuente. Sesenta por ciento de las hemorragias intracerebrales ocurren en la cápsula interna, por contraposición a 10% en la corteza cerebral, 10% en la protuberancia anular, 10% en el tálamo y 10% en el cerebelo.

GANGLIOS BASALES

ORGANIZACIÓN DE LOS GANGLIOS BASALES

El término **ganglios basales** (o **núcleos basales**) se aplica a cinco estructuras interactivas a cada lado del cerebro **(fig. 12-13)**. Estas son el **núcleo caudado, el putamen y el globo pálido** (tres grandes masas nucleares subyacentes al manto cortical), en **núcleo subtalámico** y la **sustancia negra.** El núcleo caudado y el putamen en conjunto forman el **cuerpo estriado;** el putamen y el globo pálido en conjunto forman el **núcleo lenticular.**

El globo pálido se divide en segmentos externo e interno (GPe y GPi); las dos regiones contienen neuronas GABAérgicas inhibidoras. La sustancia negra se divide en una **porción compacta** que

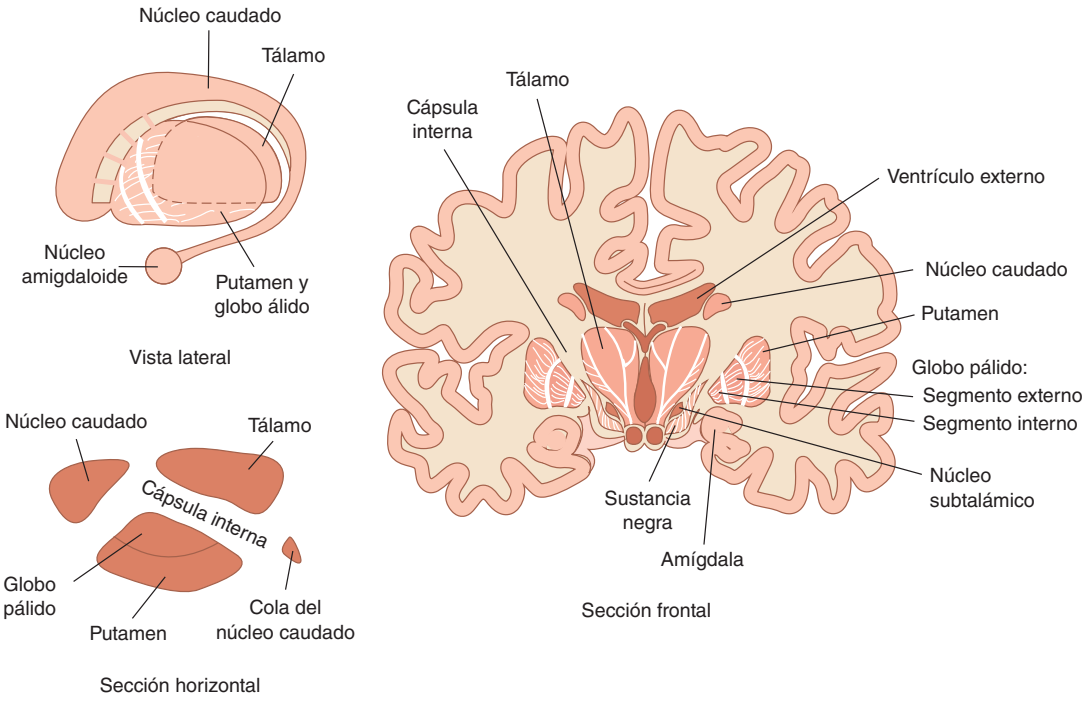


FIGURA 12-13 Ganglios basales. Los ganglios basales constan del núcleo caudado, el putamen y el globo pálido así como el núcleo subtalámico y la sustancia negra funcionalmente relacionados. La sección frontal (coronal) muestra la ubicación de los ganglios basales en relación con las estructuras circundantes.

utiliza dopamina como neurotransmisor y una **porción reticulada** que utiliza GABA como neurotransmisor. Existen por los menos cuatro tipos de neuronas dentro del cuerpo estriado; alrededor de 95% de estas son neuronas espinosas medianas que utilizan GABA como neurotransmisor. Todas las neuronas estriatales restantes son interneuronas espinosas que difieren en cuanto a tamaño y neurotransmisores: grandes (acetilcolina), medianas (somatostatina) y pequeñas (GABA).

En la **figura 12-14** se muestran las principales conexiones aferentes y eferentes y del interior de los ganglios basales junto con los neurotransmisores que se encuentran en esas vías. Existen dos fibras aferentes principales que llegan a los ganglios basales; ambas son excitadoras (glutamato) y ambas terminan en el cuerpo estriado. Provienen de una amplia región de la corteza cerebral (**vía corticoestriada**) y los núcleos intralaminares del tálamo (**vía talamoestriatal**). Las dos principales fibras eferentes de los ganglios basales se derivan de la porción reticulada del GPi y de la sustancia negra. Las dos son inhibidoras (GABAérgicas) y las dos se proyectan hacia el tálamo. Desde el tálamo, hay una proyección excitadora (posiblemente glutamato) a la corteza prefrontal y premotora. Esto completa un circuito ganglio-talámico cortico-basal completo.

Las conexiones dentro de los ganglios basales comprenden una **proyección negroestriatal** dopaminérgica desde la porción compacta de la sustancia negra hasta el cuerpo estriado y una proyección GABAérgica desde el cuerpo estriado hasta la porción reticulada de la sustancia negra. Hay una proyección inhibidora desde el cuerpo estriado hasta el GPe y el GPi. El núcleo subtalámico recibe impulsos inhibidores del GPe y a su vez este núcleo tiene una proyección excitadora (glutamato) tanto hacia el GPe como hacia el GPi.

FUNCIÓN

Las neuronas en los ganglios basales, al igual que las presentes en las porciones externas de los hemisferios cerebelosos, se descargan antes que comiencen los movimientos. Esta observación, más el análisis minucioso de los efectos de las enfermedades del ganglio basal

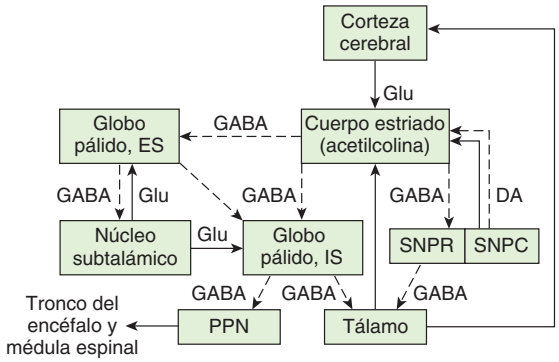


FIGURA 12-14 Representación esquemática de las conexiones principales de los ganglios basales. Las líneas continuas indican vías excitadoras, las líneas discontinuas indican vías inhibidoras. Se indican los transmisores en las vías, cuando se conocen. DA, dopamina; Gly, glutamato. La acetilcolina es el transmisor producido por las interneuronas en el cuerpo estriado. ES, segmento externo; IS, segmento interno; PPN, núcleos pontopedunculares; SNPC, sustancia negra; porción compacta; SNPR, sustancia negra, porción reticulada. El núcleo subtalámico también se proyecta hacia la porción compacta de la sustancia negra; esta vía se ha omitido con fines de claridad.

en el ser humano y los efectos de los fármacos que destruyen las neuronas dopaminérgicas en los animales, han llevado a la noción de que los ganglios basales intervienen en la planificación y programación del movimiento o en términos más amplios, en los procesos por los cuales un pensamiento abstracto es convertido en una acción voluntaria (fig. 12-6).

Influyen en la corteza motora a través del tálamo; y las vías corticoespinales proporcionan la vía común final a las neuronas motoras. Además, el GPi se proyecta a los núcleos presentes en el tronco del encéfalo y desde ahí hasta las neuronas motoras en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Los ganglios basales, sobre todo los núcleos caudados, también participan en algunos procesos cognitivos. Posiblemente a causa de las interconexiones de este núcleo con las porciones frontales de la neocorteza, las regiones de los núcleos caudados alteran el desempeño de las pruebas que implican inversión de objetos y alternación tardía. Además, las lesiones de la cabeza del núcleo caudado izquierdo pero no del derecho y la sustancia blanca cercana en los seres humanos se asocia a una forma disártrica de afasia que se parece a la afasia de Wernicke (véase cap. 15).

ENFERMEDADES DE LOS GANGLIOS BASALES EN EL SER HUMANO

Tres vías bioquímicas diferentes en los ganglios basales normalmente operan de forma equilibrada: 1) el sistema dopaminérgico negroestriatal, 2) el sistema colinérgico intraestriatal y 3) el sistema GABAérgico, que se proyecta desde el cuerpo estriado hasta el globo pálido y la sustancia negra. Cuando una o más de estas vías se vuelven disfuncionales, ocurren anomalías motoras características. Las enfermedades de los ganglios basales desencadenan dos tipos generales de trastornos: **hipercinéticos** e **hipocinéticos.** Los trastornos hipercinéticos son aquellos en los cuales el movimiento es excesivo y anormal, y comprenden corea, atetosis y balismo. Las anomalías hipocinéticas comprenden acinesia y bradicinesia.

La **corea** se caracteriza por los movimientos de "danza" involuntarios y rápidos. La **atetosis** se caracteriza por los movimientos continuos lentos e inquietos. Los movimientos coreiformes y atetósicos se han vinculado al inicio de los movimientos voluntarios que ocurren de una manera involuntaria y desorganizada. En el **balismo,** ocurren movimientos involuntarios de aleteo, intensos y violentos. La **acinesia** es la dificultad para iniciar el movimiento y la disminución espontánea del movimiento. La **bradicinesia** es la lentitud del movimiento.

Además de la enfermedad de Parkinson, que se describe adelante, hay otros trastornos diversos que se caracterizan por disfunción dentro de los ganglios basales. Algunos de estos se muestran en el **recuadro clínico 12-7**. La **enfermedad de Huntington** es una de un número creciente de enfermedades genéticas humanas que afectan al sistema nervioso y que se caracterizan por la expansión **repetida de trinucleótidos.** La mayor parte de estas consisten en repeticiones de citosina-adenina-guanina (CAG) **(cuadro 12-1)**, pero una consiste en repeticiones de CGG y otra en repeticiones de CTG (la T designa a la timina). Todos estos se encuentran en los exones; sin embargo, una repetición GAA en un intrón se relaciona con la ataxia de Friedreich. Asimismo, hay datos preliminares indicativos de que los números crecientes de repeticiones de 12 nucleótidos conllevan una forma infrecuente de epilepsia.

CUADRO 12-1 Ejemplos de enfermedades que se caracterizan por repetición de trinucleótidos

Enfermedad	Repetición de trinucleótido expandida	Proteína afectada
Enfermedad de Huntington	CAG	Huntington
Ataxia espinocerebelosa de tipos 1, 2, 3, 7	CAG	Ataxina 1, 2, 3, 7
Ataxia espinocerebelosa de tipo 6	CAG	Subunidad α_{1A} del conducto del Ca^{2+}
Atrofia dentadorubral-palidolusiana	CAG	Atrofina
Atrofia muscular espinobulbar	CAG	Detector de andrógeno
Síndrome de cromosoma X frágil	CGG	FMR-1
Distrofia miotónica	CTG	Proteína cinasa de DM
Ataxia de Friedreich	GAA	Frataxin

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La **enfermedad de Parkinson** tiene manifestaciones hipocinéticas e hipercinéticas. Originalmente fue descrita en 1817 por James Parkinson y a él se debe su nombre. Es la primera enfermedad cuya causa identificada es la deficiencia de un neurotransmisor específico **(recuadro clínico 12-8)**. En la década de los 60 se demostró que la enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la porción compacta de la sustancia negra. Las fibras que van al putamen (parte del cuerpo estriado) son las afectadas con mayor frecuencia.

Las manifestaciones hipocinéticas de la enfermedad de Parkinson son acinesia y bradicinesia en tanto que las manifestaciones hipercinéticas son **rigidez en rueda dentada** y **temblor en reposo.** La ausencia de actividad motora y la dificultad para iniciar movimientos voluntarios son notables. Hay una disminución de los movimientos normales inconscientes como la oscilación de los brazos durante la marcha, el panorama de la expresividad facial relacionada con el contenido emocional del pensamiento y el lenguaje y las múltiples acciones y gestos "nerviosos" que ocurren en todos nosotros. La rigidez es diferente a la espasticidad en que la descarga de la neurona motora aumenta tanto hacia los músculos agonistas como hacia los antagonistas. Al movimiento pasivo de una extremidad hay una resistencia plástica similar a un difunto que se ha comparado con doblar un tubo de plomo y que por tanto se llama **rigidez del tubo de plomo.** A veces se presenta una serie de "detenimientos" durante el movimiento pasivo (rigidez de rueda dentada), pero no ocurre la pérdida brusca de la resistencia observada en una extremidad espástica. El temblor, que aparece en reposo y desaparece con la actividad, se debe a las contracciones regulares y alternantes de 8 Hz de los músculos antagonistas.

En la **figura 12-15** se muestra una perspectiva actual de la patogenia de los trastornos del movimiento en la enfermedad de Parkinson. En las personas normales, los impulsos eferentes de los

RECUADRO CLÍNICO 12-7

Enfermedades de los ganglios basales

El daño detectable inicial en la **enfermedad de Huntington** es en las neuronas espinosas medias del cuerpo estriado. La pérdida de esta vía GABAérgica al segmento externo del globo pálido libera la inhibición, permitiendo que sobrevengan las manifestaciones hipercinéticas de la enfermedad. Un signo inicial es la trayectoria torpe de la mano cuando trata de tocar un punto, sobre todo hacia el final del contacto. Más tarde, aparecen **movimientos coreiformes** hipercinéticos que aumentan en forma gradual hasta que incapacitan al paciente. El lenguaje se vuelve farfullante y luego incomprensible y la demencia progresiva va seguida de muerte, por lo general en los 10 a 15 años luego del inicio de los síntomas. La enfermedad de Huntington afecta a 5 de cada 100 000 personas en todo el mundo. Se hereda como un trastorno autosómico dominante y su inicio por lo general es entre los 30 y los 50 años de edad. El gen anormal que interviene en la enfermedad está situado cerca del extremo del brazo corto del cromosoma 4. En condiciones normales contiene 11 a 34 repeticiones de citosina-adenina-guanina (CAG), cada una de las cuales codifica la síntesis de glutamina. En los pacientes con enfermedad de Huntington, esta cifra aumenta a 42 a 86 o más copias y cuanto mayor es el número de repeticiones, tanta más temprana es la edad de inicio y más rápido el avance de enfermedad. El gen codifica la síntesis de **huntingtina,** una proteína cuya función se desconoce. Se forman agregados de proteína no bien soluble, tóxicos, en los núcleos de las células y en otras partes. Sin embargo, la correlación entre los agregados y los síntomas es imperfecta. Al parecer ocurre pérdida de la función de la huntingtina que es proporcional al tamaño del inserto de CAG. En modelos animales de la enfermedad, la incorporación intraestriatal mediante el injerto de tejido estriatal fetal mejora el desempeño cognitivo. Además, aumenta la actividad de caspasa-1 de los tejidos en los cerebros de seres humanos y animales con la enfermedad y en los ratones en los cuales se ha suprimido esta enzima que regula la apoptosis, se enlentece el avance de la enfermedad.

Otro trastorno de los ganglios basales es la **enfermedad de Wilson** (o **degeneración hepatolenticular**), que es un trastorno poco común del metabolismo del cobre que tiene un inicio entre los 6 y los 25 años de edad. Afecta con una frecuencia casi cuatro veces mayor a las mujeres que a los varones. La enfermedad de Wilson afecta a unas 30 000 personas en todo el mundo. Es un trastorno autosómico recesivo genético por una mutación del brazo largo del cromosoma 13q. Afecta al gen de ATPasa transportador de cobre (*ATP7B*) en el hígado, dando por resultado la acumulación de cobre en este órgano y, como resultado, daño hepático. Casi 1% de la población es portadora de una copia anormal individual de este gen pero no presenta ningún síntoma. Un niño que hereda el gen de los dos progenitores puede presentar la enfermedad. En los individuos afectados, el cobre se acumula en la periferia de la córnea y contribuye a la formación de **anillos de Kayser–Fleischer** de color amarillo característico. La alteración patológica neuronal dominante es la degeneración del putamen, una parte del **núcleo lenticular**. Los trastornos motores comprenden temblor "de aleteo" o **asterixis**, **disartria**, marcha inestable y rigidez.

Otra enfermedad que suele referirse como una enfermedad de los ganglios basales es la **discinesia tardía**. Dicho trastorno afecta de hecho a los ganglios basales, pero es causado por el tratamiento farmacológico de otro trastorno mediante **fármacos neurolépticos** como las fenotiazidas o el haloperidol. Por tanto, la discinesia tardía es de origen yatrógeno. El uso de estos fármacos a largo plazo puede producir anomalías bioquímicas en el cuerpo estriado. Las alteraciones motoras comprenden movimientos involuntarios incontrolados temporales o permanentes de la cara y la lengua y rigidez en rueda dentada. Los fármacos neurolépticos actúan a través del bloqueo de la transmisión dopaminérgica. El uso prolongado de fármacos causa hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos D_3 y un desequilibrio de las influencias negroestriatales sobre el control motor.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la enfermedad de Huntington se dirige a tratar los síntomas y mantener la calidad de vida ya que no es curable y en general, los fármacos utilizados para tratar tales síntomas tienen efectos secundarios como fatiga, náusea, inquietud. En agosto de 2008, la *U.S. Food and Drug Administration* aprobó el empleo de la **tetrabenazina** para reducir los movimientos coreiformes que caracterizan a la enfermedad. Este fármaco se une de manera reversible a los transportadores de monoamina microvesiculares (VMAT) y por tanto inhibe la captación de monoaminas hacia las vesículas sinápticas. También actúa como un antagonista de receptor de dopamina. La tetrabenazina es el primer fármaco en recibir la aprobación para individuos con enfermedad de Huntington. También se utiliza para tratar otros trastornos que cursan con movimiento hipercinético como la discinesia tardía. Los **quelantes** (p. ej., **penicilamina** y **trientina**) se utilizan para reducir el cobre en el cuerpo de individuos con enfermedad de Wilson. La discinesia tardía ha resultado difícil de tratar. El tratamiento en pacientes con trastornos psiquiátricos suele dirigirse a la prescripción de un neuroléptico con menos posibilidades de causar el trastorno. La **clozapina** es un ejemplo de un fármaco neuroléptico atípico que ha sido un sustitutivo eficaz de los neurolépticos tradicionales pero que conlleva menos riesgo de producir discinesia tardía.

ganglios basales son inhibidores a través de las fibras nerviosas GABAérgicas. Las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde la sustancia negra hasta el putamen normalmente tienen dos efectos: estimulan los receptores de dopamina D_1, los cuales inhiben al GPi por medio de los receptores GABAérgicos directos e inhiben a los receptores de D_2, que también inhiben al GPi. Además, la inhibición reduce la descarga excitadora del núcleo subtalámico hacia el GPi. Este equilibrio entre la inhibición y la excitación de alguna manera mantiene la función motora normal. En la enfermedad de Parkinson, se pierden los impulsos dopaminérgicos hacia el putamen, lo que resulta en disminución de la inhibición e incremento de la excitación desde el núcleo subtalámico hasta el GPi. El incremento

RECUADRO CLÍNICO 12-8

Enfermedad de Parkinson

En todo el mundo hay entre 7 a 10 millones de personas con diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Los varones tienen 1.5 veces más posibilidad que las mujeres de presentar la enfermedad. En Estados Unidos, cada año se dagnostican casi 60 000 casos. El parkinsonismo ocurre en forma idiopática esporádica en muchos individuos de mediana edad y ancianos y es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes. Se estima que ocurre en 1 a 2% de las personas mayores de 65 años. Las neuronas dopaminérgicas y los receptores de dopamina se pierden constantemente con la edad en los ganglios basales de personas normales y al parecer la aceleración de estas pérdidas desencadena parkinsonismo. Los síntomas aparecen cuando se degeneran 60 a 80% de las neuronas dopaminérgicas negroestriatales.

El parkinsonismo también se observa como una complicación del tratamiento con el grupo de tranquilizantes de las fenotiazinas y otros fármacos que bloquean los receptores D_2 dopaminérgicos. Se puede producir en forma rápida y espectacular con la inyección de 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina (MPTP). Este efecto fue descubierto de manera fortuita cuando un distribuidor de drogas en el norte de California suministró a algunos de sus clientes un preparado doméstico de heroína sintética que contenía MPTP. La MPTP es un profármaco que se metaboliza en los astrocitos por la enzima monoamina oxidasa (MOA-B) para producir un oxidante potente, el 1-metil-4-fenilpiridino (MPP+). En los roedores, el MPP+ rápidamente es retirado del cerebro, pero en los primates se elimina con mayor lentitud y es captado por el transportador de dopamina hacia las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, a las que destruye sin afectar a otras neuronas dopaminérgicas en algún grado ostensible. En consecuencia, la MPTP se puede utilizar para producir parkinsonismo en los monos y su disponibilidad ha acelerado la investigación en torno a la función de los ganglios basales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La enfermedad de Parkinson no es curable y los tratamientos farmacológicos están concebidos para tratar los síntomas. **Sinemet** que es una combinación de **levodopa** (L-dopa) y **carbidopa**, es el medicamento que más suele utilizarse para tratar dicho trastorno. El añadir carbidopa a L-dopa aumenta su eficacia y evita la conversión de L-dopa en dopamina en los tejidos periféricos y por tanto reduce algunos de los efectos secundarios adversos de la L-dopa (náusea, vómito y alteraciones del ritmo cardiaco). Los agonistas de la dopamina también tienen una eficacia demostrada en algunos pacientes con enfermedad de Parkinson; estos comprenden **apomorfina**, **bromocriptina**, **pramipexol** y **ropinirol**. Administrados en combinación con la levodopa, los inhibidores de catecol-O-metiltransferasa (COMT) (p. ej., **entacapona**) son otra clase de fármacos que se utilizan para tratar esta enfermedad. Actúan bloqueando la degradación de L-dopa, permitiendo que una mayor cantidad de la misma llegue al cerebro e incremente la concentración de dopamina. Los inhibidores de MAO-B (p. ej., **selegilina**) también evitan la degradación de dopamina. Se pueden administrar poco después del diagnóstico y retrasar la necesidad de administrar levodopa.

En diciembre de 2010, investigadores en la *Southern Methodist University* y la *University of Texas* en Dallas comunicaron que habían identificado una familia de pequeñas moléculas que muestran perspectivas favorables para proteger el daño de la célula cerebral en enfermedades como las de Parkinson, Alzheimer y Huntington. Este sería un primer paso importante como el primer fármaco que funcionaría neuroprotegiendo y deteniendo la muerte de la célula cerebral por contraposición a sólo tratar los síntomas de la enfermedad neurológica.

La *U.S. Food and Drug Administration* aprobó el empleo de la estimulación cerebral profunda (DBS, *deep brain stimulation*) como un método para tratar la enfermedad de Parkinson. La DBS reduce la cantidad de L-dopa que necesitan los pacientes y por tanto disminuye sus efectos secundarios adversos (p. ej., movimientos involuntarios llamados **discinesia**). La DBS se ha relacionado con la reducción de temblores, la lentitud de los movimientos y los problemas de la marcha en algunos pacientes. Las modalidades de tratamiento quirúrgico en general se reservan para quienes han agotado la farmacoterapia o que no han respondido favorablemente a ella. Se han llevado a cabo lesiones del GPi (**palidotomía**) o del núcleo subtalámico (**talamotomía**) para tratar de restablecer el equilibrio de impulsos eferentes de estos ganglios basales y normalizarlos (fig. 12-15). Otro método quirúrgico consiste en implantar tejido secretor de dopamina en los ganglios basales o cerca de los mismos. Los trasplantes del propio tejido de médula suprarrenal del paciente o de cuerpo carotídeo funcionan por algún tiempo, al parecer como una especie de bomba de dopamina, pero los resultados a largo plazo han sido desalentadores. Se observaron mejores resultados con el trasplante de tejido estriatal fetal y hay indicios de que las células trasplantadas no solo sobreviven sino que hacen conexiones apropiadas en los ganglios basales del hospedador. Sin embargo, algunos pacientes con trasplantes presentan discinesias por las concentraciones excesivas de dopamina.

global de los impulsos inhibidores hacia el tálamo y el tronco del encéfalo desorganiza el movimiento.

Se presentan casos familiares de la enfermedad de Parkinson, pero son poco comunes. Los genes de un mínimo de cinco proteínas deben experimentar mutación. Tales proteínas al parecer intervienen en la ubicuitinación. Dos de las proteínas, la **sinucleina α** y la **barkina,** interactúan y se encuentran en los **cuerpos de Lewy**. Estos son cuerpos de inclusión presentes en las neuronas que ocurren en

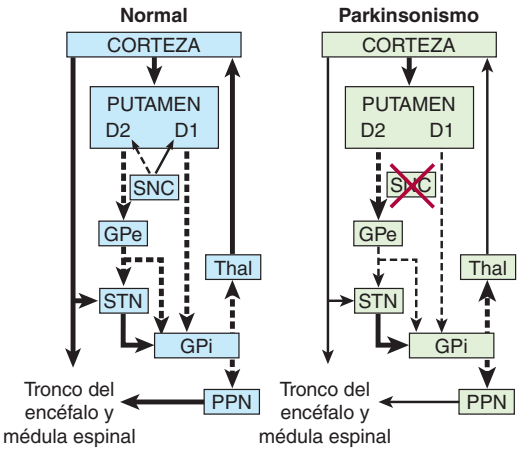


FIGURA 12-15 Probable circuito de ganglios basales-tálamo cortical en la enfermedad de Parkinson. Las flechas sólidas indican impulsos eferentes excitadores y las flechas punteadas impulsos eferentes inhibidores. La intensidad de cada impulso está señalada por la amplitud de la flecha. GPe segmento externo del globo pálido; GPi, segmento interno del globo pálido; PPN, núcleos pontopedunculares; SNC, porción compacta de la sustancia negra; STN, núcleo subtalámico; Thal, tálamo. Véase detalles en el texto. (Modificado con permiso de Grafton SC, DeLong M: Tracing the brain circuitry with functional imaging. Nat Med 1997;(6):602-603.)

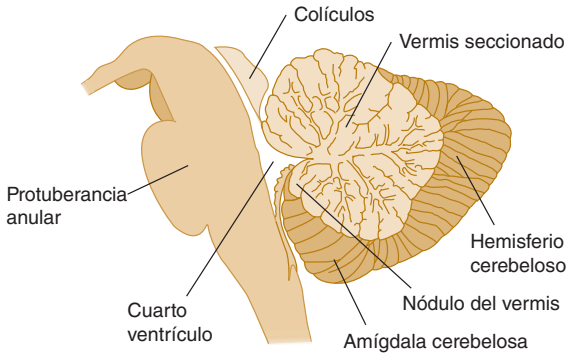


FIGURA 12-16 Un corte mesosagital a través del cerebelo. El vermis interno y los hemisferios cerebelosos externos tienen muchos pliegues parecidos a crestas, estrechos, llamados folios. Aunque no se muestra, el cerebelo está conectado con el tronco del encéfalo por tres pares de pedúnculos (superior, medio e inferior). (Reproducido con autorización de Waxman SG: *Clinical Neuroanatomy*, 26th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2010.)

todas las formas de enfermedad de Parkinson. Sin embargo, todavía no se ha establecido la importancia de estos hallazgos.

Un aspecto importante a tomar en cuenta en la enfermedad de Parkinson es el equilibrio entre la descarga excitadora de interneuronas colinérgicas y los impulsos dopaminérgicos inhibidores en el cuerpo estriado. Se produce alguna mejoría si se disminuye la influencia colinérgica con fármacos anticolinérgicos. Se obtienen mejoras más espectaculares mediante la administración de L-dopa (**levodopa**). A diferencia de la dopamina, este precursor de la dopamina cruza la barrera hematoencefálica y ayuda a reparar la deficiencia de dopamina. Sin embargo, la degeneración de estas neuronas continúa y en un lapso de cinco a siete años desaparecen los efectos favorables de la L-dopa.

CEREBELO

El cerebelo se encuentra en medio de los principales sistemas sensitivos y motores del tronco del encéfalo (fig. 12-16). El **vermis** interno y los **hemisferios cerebelosos externos** tienen pliegues y fisuras más extensos que la corteza cerebral. El cerebelo pesa solo 10% de la corteza cerebral, pero su área de superficie constituye casi 75% de la correspondiente a la corteza cerebral. Desde el punto de vista anatómico, el cerebelo se divide en tres partes por dos fisuras transversas. La fisura posterolateral se separa del nódulo interno y el flóculo externo a cada lado del resto del cerebelo, en tanto que la fisura primaria inhibe la porción restante en un lóbulo anterior y uno posterior. Las fisuras menores dividen el vermis en secciones más pequeñas, de manera que contiene 10 lóbulos primarios numerados I a X de arriba hacia abajo.

El cerebelo está conectado con el tronco del encéfalo por tres pares de pedúnculos situados por encima y alrededor del cuarto ventrículo. El **pedúnculo cerebeloso superior** comprende fibras de núcleos cerebelosos profundos que se proyectan al tronco del encéfalo, el núcleo rojo y el tálamo. El **pedúnculo cerebeloso medio** contiene solo fibras aferentes de los núcleos contralaterales de la protuberancia anular y el **pedúnculo cerebeloso inferior** una mezcla de fibras aferentes del tronco del encéfalo y la médula espinal y fibras eferentes a los núcleos vestibulares.

El cerebelo tiene una **corteza cerebelosa externa** separada por la sustancia blanca de los **núcleos cerebelosos profundos.** Los pedúnculos cerebelosos medio e inferior transportan fibras aferentes hacia el cerebelo donde se denominan **fibras musgosas** y **trepadoras.** Estas fibras emiten colaterales a los núcleos profundos y pasan a la corteza. Existen cuatro núcleos profundos: el **dentado,** el **globoso,** el **emboliforme** y los núcleos **fastigiados.** Los núcleos globoso y emboliforme a veces se agrupan para formar el **núcleo interpósito.**

ORGANIZACIÓN DEL CEREBELO

La corteza cerebelosa tiene tres capas: una capa molecular externa, una capa de células de Purkinje que solo tiene una célula de espesor y una capa granulosa interna. Hay cinco tipos de neuronas en la corteza: células de Purkinje, granulosas, en canastilla, estrelladas y de Golgi (fig. 12-17). Las **células de Purkinje** son unas de las neuronas más grandes que hay en el sistema nervioso central. Tienen arborizaciones dendríticas muy extensas que se extienden por toda la capa molecular. Sus axones, que son las únicas fibras eferentes desde la corteza cerebelosa, se proyectan hacia los núcleos cerebelosos profundos, sobre todo el núcleo dentado, donde forman sinapsis inhibidoras. También forman conexiones inhibidoras con neuronas de los núcleos vestibulares.

Las **células granulosas** cerebelosas, cuyos cuerpos celulares están en el estrato granuloso, reciben impulsos excitadores de las fibras musgosas e inervan a las células de Purkinje (fig. 12-18). Cada una emite un axón a la capa molecular, donde el axón se bifurca para formar una T. Las ramas de la T son rectas y tienen un trayecto de largas distancias; por consiguiente, se les designa como **fibras paralelas.** Los árboles dendríticos de las células de Purkinje están notablemente aplanados y orientados en ángulos rectos con las fibras paralelas. Las fibras paralelas forman sinapsis excitadoras en

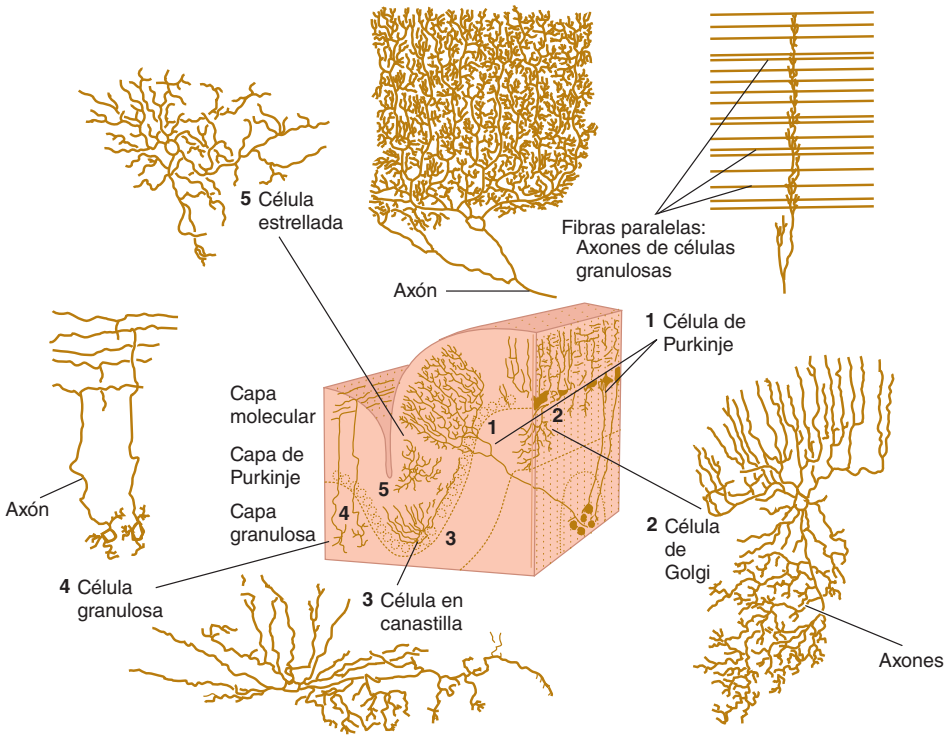


FIGURA 12-17 Ubicación y estructura de cinco tipos neuronales en la corteza cerebelosa. Los dibujos están basados en preparaciones con tinción de Golgi. Las células de Purkinje (1) tienen proyecciones alineadas en un plano; sus axones son las únicas fibras eferentes desde el cerebelo. Los axones de las células granulosas (4) atraviesan y hacen conexiones con las proyecciones de la célula de Purkinje en la capa molecular. Las células de Golgi (2), en canastilla (3) y estrelladas (5) tienen posiciones, formas, patrones de ramificación y conexiones sinápticas que son característicos. (1 y 2, reproducidos con autorización de Ramon y Cajal S: Histologie du Systeme Nerveux II., C.S.I.C. Madrid; 3 a 5, reproducido con autorización de Palay SL, Chan-Palay V: Cerebellar Cortex. Berlin: Springer-Verlag, 1975.)

las dendritas de muchas células de Purkinje y las fibras paralelas y los árboles dendríticos de Purkinje forman una rejilla de proporciones notablemente regulares.

Los otros tres tipos de neuronas en la corteza cerebelosa son las interneuronas inhibidoras. Las **células en canastilla** (fig. 12-17) están situadas en la capa molecular. Reciben impulsos aferentes excitadores de las fibras paralelas y cada una se proyecta a muchas células de Purkinje (fig. 12-18). Sus axones forman una canastilla alrededor del cuerpo celular y montículo del axón de cada célula de Purkinje que inervan. Las **células estrelladas** son similares a las células en canastilla pero están situadas en la capa molecular más superficial. Las **células de Golgi** se encuentran en el estrato granuloso. Sus dendritas, que se proyectan hacia la capa molecular, reciben impulsos aferentes excitadores de las fibras paralelas (fig. 12-18). Sus cuerpos celulares reciben impulsos excitadores a través de colaterales de las fibras musgosas que se les unen. Sus axones se proyectan a las dendritas de las células granulosas donde forman una sinapsis inhibidora.

Como se mencionó, las dos principales fibras que llegan a la corteza cerebelosa son las fibras trepadoras y las fibras musgosas. Las dos son excitadoras (fig. 12-18). Las fibras trepadoras provienen de una sola fuente, los núcleos olivares inferiores. Cada una se proyecta a las dendritas primarias de una célula de Purkinje, alrededor de la cual se entrelaza como una planta trepadora. Los impulsos proprioceptivos hacia los núcleos olivares inferiores se derivan de todo el cuerpo. Por otra parte, las fibras musgosas proporcionan impulsos proprioceptivos directos de todas las partes del cuerpo más los impulsos de la corteza cerebral a través de los núcleos de la protuberancia anular que se proyectan hacia la corteza cerebelosa. Estos terminan en las dendritas de las células granulosas en agrupamientos sinápticos complejos que se denominan **glomérulos.** Los glomérulos también contienen las terminaciones inhibidoras de las células de Golgi antes mencionadas.

Los circuitos fundamentales de la corteza cerebelosa son así relativamente simples (fig. 12-18). Los impulsos de las fibras trepadoras ejercen un efecto excitador potente sobre las células de Purkinje individuales, en tanto que los impulsos de las fibras musgosas ejercen un efecto excitador débil sobre muchas células de Purkinje a través de las células granulosas. Las células en canastilla y estrelladas también son excitadas por las células granulosas a través de sus fibras paralelas; y las células en canastilla y estrelladas, a su vez, inhiben a las células de Purkinje (**inhibición retroalimentaria**). Las células de Golgi son excitadas por las colaterales de fibras musgosas y las fibras paralelas inhiben la transmisión desde las fibras musgosas hasta las células granulosas. El neurotransmisor liberado por las células estrelladas, en canastilla, de Golgi y de Purkinje es GABA, en tanto que las células granulosas liberan glutamato. El GABA actúa a través de los receptores $GABA_A$, pero las combinaciones de las subunidades en estos receptores varían de un tipo celular al siguiente. La célula granulosa es singular por cuanto al parecer es el único tipo de

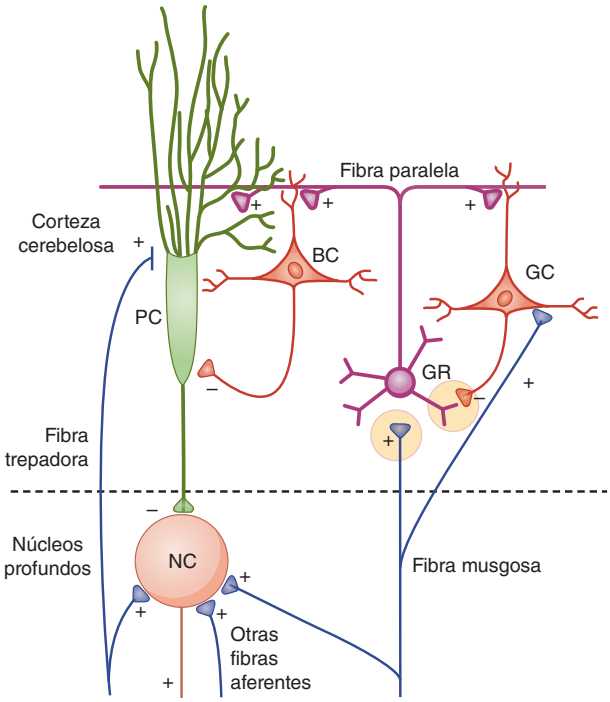


FIGURA 12-18 Esquema de las conexiones neurales en el cerebelo. El símbolo más (+) y el signo menos (–) indican si las terminaciones son excitadoras o inhibidoras. BC, célula en canastilla; GC, célula de Golgi; GR, célula granulosa; NC, célula en el núcleo profundo; PC, célula de Purkinje. Obsérvese que las PC y la BC son inhibidoras. Las conexiones de las células estrelladas, que no se muestran, son similares a las de las células en canastilla, excepto que terminan en su mayor parte en las dendritas de las células de Purkinje.

neurona en el sistema nervioso central que tiene un receptor $GABA_A$ que contiene la subunidad α6.

Los impulsos eferentes de las células de Purkinje a su vez son inhibidores de los núcleos cerebelosos profundos. Como se señaló antes, estos núcleos también reciben impulsos excitadores a través de colaterales de las fibras musgosas y trepadoras. Es interesante que en vista de sus impulsos aferentes inhibidores de la célula de Purkinje, los impulsos eferentes de los núcleos cerebelosos profundos al tronco del encéfalo y el tálamo siempre sean excitadores. Por consiguiente, casi todo el circuito cerebeloso parece ocuparse solo de modular o de cronometrar los impulsos eferentes excitadores de los núcleos cerebelosos profundos al tronco del encéfalo y el tálamo. Los sistemas aferentes primarios que convergen para formar los impulsos aferentes de la fibra musgosa o la fibra trepadora al cerebelo se resumen en el cuadro 12-2.

DIVISIONES FUNCIONALES

Desde un punto de vista funcional, el cerebelo se divide en tres partes (fig. 12-19). El nódulo en el vermis y el flóculo del borde en el hemisferio en cada lado forman el **vestibulocerebelo** o **lóbulo floculonodular**. Este lóbulo, que filogenéticamente es la porción más antigua del cerebelo, tiene conexiones vestibulares y se encarga del equilibrio y de los movimientos oculares. El resto del vermis y de las porciones internas adyacentes de los hemisferios forman el

CUADRO 12-2 Función de los sistemas aferentes principales que van al cerebelo[a]

Haces aferentes	Transmite
Vestibulocerebeloso	Impulsos vestibulares desde los laberintos, directos y a través de núcleos vestibulares
Espinocerebeloso dorsal	Impulsos propioceptivos y exteroceptivos de los husos musculares, órgano tendinoso de Golgi y receptores articulares de las extremidades inferiores y el tronco
Espinocerebeloso ventral	Impulsos propioceptivos y exteroceptivos de los husos musculares, órgano tendinoso de Golgi y receptores articulares de las extremidades superiores e inferiores
Cuneocerebeloso	Impulsos propioceptivos de los husos musculares, órgano tendinoso de Golgi y receptores articulares de las extremidades superiores y parte superior del tórax
Tectocerebeloso	Impulsos auditivos y visuales a través de los colículos inferior y superior
Pontocerebeloso	Impulsos de la corteza motora y de otras porciones del cerebro a través de núcleos protuberanciales
Olivocerebeloso	Impulsos aferentes proprioceptivos de todo el cuerpo a través de relevo en la oliva inferior

[a]La vía olivocerebelosa se proyecta a la corteza cerebelosa a través de las fibras trepadoras; la parte restante de las vías enumeradas se proyecta a través de las fibras musgosas. Otras vías diversas transmiten impulsos desde los núcleos del tronco del encéfalo hasta la corteza del cerebelo y a los núcleos profundos, incluidos los impulsos aferentes serotoninérgicos de los núcleos del rafé a las capas granulosa y molecular y una fibra aferente noradrenérgica desde el locus ceruleus a todos los tres estratos.

espinocerebelo, la región que recibe los impulsos propioceptivos del cuerpo así como una copia del "plan motor" de la corteza motora. Al comparar el plan con la ejecución, se suaviza y se coordinan los movimientos sucesivos. El vermis se proyecta a la zona del tronco del encéfalo que interviene en el control de los músculos axiles y proximales de la extremidad (vías internas del tronco del encéfalo), en tanto que los hemisferios del espinocerebelo se proyectan a las zonas del tronco del encéfalo que intervienen en el control de los músculos distales de la extremidad (vías externas del tronco del encéfalo). Las porciones externas de los hemisferios cerebelosos se denominan **cerebro-cerebelo.** Son las más nuevas desde el punto de vista filogenético y alcanzan su máximo desarrollo en los seres humanos. Interactúan con la corteza motora en la planificación y en la programación de los movimientos.

La mayor parte de los impulsos vestibulocerebelosos eferentes pasan directamente al tronco del encéfalo, pero el resto de la corteza cerebelosa se proyecta hacia los núcleos profundos, que a su vez, se proyectan al tronco del encéfalo. Los núcleos profundos representan los únicos impulsos eferentes para el espinocerebelo y

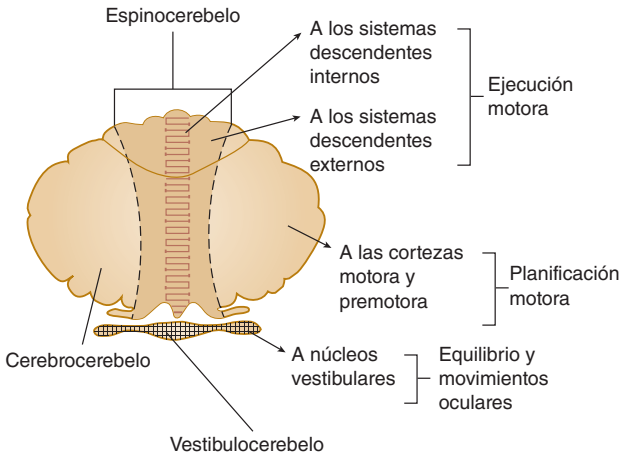


FIGURA 12-19 Tres divisiones funcionales del cerebelo. El nódulo en el vermis y el flóculo complementario en el hemisferio de cada lado forman el vestibulocerebelo que tiene conexiones vestibulares e interviene en el equilibrio y en los movimientos oculares. La parte restante del vermis y las porciones internas adyacentes del hemisferio forman el espinocerebelo, la región que recibe los impulsos propioceptivos aferentes del cuerpo así como una copia del "plan motor" de la corteza motora. Las porciones externas de los hemisferios cerebelosos se denominan el cerebrocerebelo, que interactúa con la corteza motora en la planificación y la programación de los movimientos. (Modificado con permiso de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

el cerebro-cerebelo. La porción interna del espinocerebelo se proyecta a los núcleos fastigiados y de ahí al tronco del encéfalo. Las porciones hemisféricas adyacentes del espinocerebelo se proyectan a los núcleos emboliformes y globosos y de ahí al tronco del encéfalo. El cerebro-cerebelo se proyecta al núcleo dentado y desde ahí de manera directa o indirecta al núcleo ventrolateral del tálamo.

ENFERMEDADES CEREBELOSAS

La lesión del cerebelo produce varias anomalías características como son **hipotonía, ataxia** y **temblor intencional.** Las anomalías motoras relacionadas con el daño cerebeloso varían dependiendo de la región afectada. En la **figura 12-20** se ilustran algunas de estas anomalías. En el **recuadro clínico 12-9** se proporciona información adicional.

EL CEREBELO Y EL APRENDIZAJE

El cerebelo se ocupa de los ajustes aprendidos que facilitan la coordinación cuando se lleva a cabo una determinada tarea una y otra vez. A medida que se aprende una tarea motora, la actividad desde el cerebro cambia desde las zonas prefrontales hasta la corteza parietal y motora y el cerebelo. La base del aprendizaje en el cerebelo probablemente son los impulsos aferentes a través de los núcleos olivares. La vía de la fibra musgosa-célula granulosa-célula de Purkinje es muy divergente y permite a una célula de Purkinje individual recibir impulsos de muchas fibras musgosas que se originan en diferentes regiones. En cambio, una célula de Purkinje recibe impulsos aferentes de una sola fibra trepadora pero forma

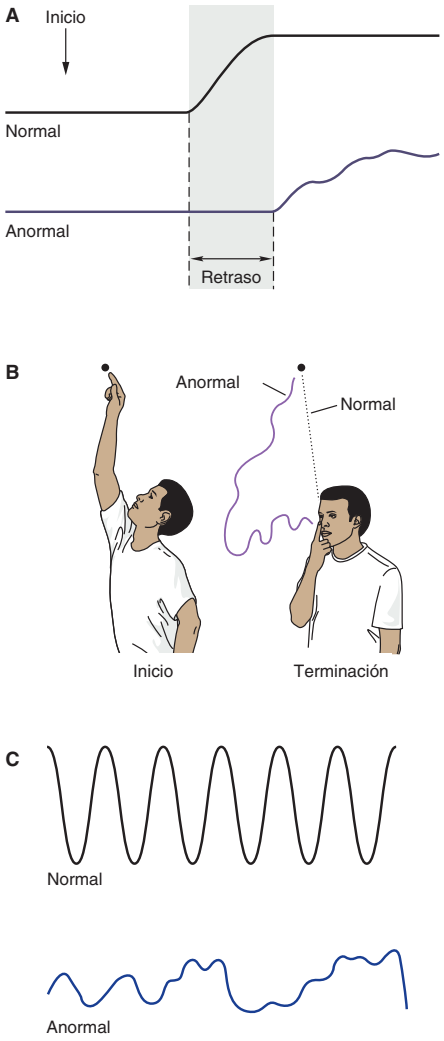


FIGURA 12-20 Alteraciones características de las enfermedades del cerebelo. A) La lesión del hemisferio cerebeloso derecho retrasa el inicio del movimiento. Se le dice al paciente que empuñe las dos manos en forma simultánea; la mano derecha se empuña más tarde que la izquierda (según se muestra por los registros de un transductor de bulbo de presión que comprime el paciente). **B)** La dismetría y la descomposición del movimiento se muestran cuando el paciente mueve su brazo desde una posición alta hasta su nariz. El temblor aumenta al acercarse a la nariz. **C)** Ocurre disdiadococinesia en el trazado de la posición anormal de la mano y el antebrazo cuando un sujeto con lesión cerebelosa intenta movimientos alternantes de pronación y supinación del antebrazo mientras flexiona y extiende el codo con la mayor rapidez posible. (Reproducido con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

2 000 a 3 000 sinapsis en ella. La activación de la fibra trepadora produce una gran espiga compleja en la célula de Purkinje y esta espiga causa modificación a largo plazo del patrón de impulsos aferentes de la fibra musgosa hacia esa célula de Purkinje específica. La actividad de la fibra trepadora se incrementa cuando se aprende un nuevo movimiento y las lesiones selectivas del complejo olivar suprimen la capacidad para producir ajustes a largo plazo en determinadas respuestas motoras.

RECUADRO CLÍNICO 12-9

Enfermedades del cerebelo

La mayor parte de las anomalías asociadas a la lesión del cerebelo se manifiesta durante el movimiento. La **ataxia** intensa se caracteriza como una descoordinación a causa de errores en la frecuencia, rango, fuerza y dirección del movimiento. La ataxia se manifiesta no solo en la marcha de base amplia inestable "ebria" de los pacientes, sino también en los defectos de los movimientos especializados que intervienen en la producción del lenguaje, de manera que sobreviene una **voz exploradora**, farfullante. Muchos tipos de ataxia son heredables, por ejemplo, la **ataxia de Friedreich y la enfermedad de Machado-Joseph.** Las ataxias hereditarias no tienen curación. Los movimientos voluntarios también son muy anormales cuando se lesiona el cerebelo. Por ejemplo, el tratar de tocar un objeto con un dedo produce un rebasamiento. Esta **dismetría** o **rebasamiento** rápidamente inicia una acción correctora burda, pero la corrección rebasa al otro lado y el dedo oscila de uno a otro lado. A esta oscilación se denomina **temblor de intención.** Otra característica de las enfermedades cerebelosas es la imposibilidad de "frenar" los movimientos con rapidez. Normalmente, por ejemplo, la flexión del antebrazo en contra de resistencia es controlada con rapidez cuando se suspende en forma súbita la fuerza de resistencia. El paciente con enfermedades del cerebelo no puede detener el movimiento de la extremidad y el antebrazo oscila de regreso en un arco amplio. Esta respuesta anormal se conoce como **fenómeno de rebote.** Este es uno de los motivos importantes por lo que estos pacientes muestran **disdiadococinesia**, la incapacidad para llevar a cabo con rapidez movimientos opositores alternantes como la pronación y la supinación repetidas de las manos. Por último, los pacientes con enfermedades del cerebelo tienen dificultades para llevar a cabo acciones que implican el movimiento simultáneo en más de una articulación. Separan tales movimientos y los llevan a cabo en una articulación a la vez, un fenómeno que se conoce como **descomposición del movimiento.** Otros signos de disfunción cerebelosa en los seres humanos apuntan a la importancia del cerebelo en el control del movimiento.

Las anomalías motoras relacionadas con el daño cerebeloso varían dependiendo de la región afectada. La principal disfunción que se observa después de la lesión del vestíbulo cerebelo es la ataxia, el **desequilibrio** y el **nistagmo.** La lesión del vermis y el núcleo fastigiado (parte del espinocerebelo) desencadena alteraciones del control de los músculos axiles y del tronco durante el intento de asumir posturas antigravedad y habla entrecortada. La degeneración de esta porción del cerebelo puede dar por resultado deficiencia de tiamina en alcohólicos o individuos desnutridos. La principal disfunción observada después de la lesión del cerebrocerebelo son los retrasos para iniciar los movimientos y la descomposición del movimiento.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la ataxia es principalmente de apoyo. A menudo comprende fisioterapia, ergoterapia y logoterapia. Los intentos por identificar fármacos eficaces han tenido escaso éxito. La **estimulación cerebral profunda** del núcleo intermedio ventral del tálamo puede reducir el temblor cerebeloso, pero es menos eficaz para disminuir la ataxia. Hay algunos datos indicativos de que una deficiencia de la **coenzima Q10** (CoQ10) contribuye a las anomalías observadas en algunas formas de ataxia familiar. Si se detectan bajas concentraciones de CoQ10, se ha demostrado la utilidad del tratamiento para reemplazar la CoQ10.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Un huso muscular es un grupo de fibras musculares intrafusarias especializadas con extremos polares contráctiles y un centro no contráctil situado en dirección paralela a las fibras musculares extrafusarias y es inervado por las fibras aferentes de tipos Ia y II y por las neuronas motoras γ eferentes. El estiramiento muscular activa el huso del músculo para iniciar la contracción refleja de las fibras musculares extrafusarias en el mismo músculo (reflejo miotático o de estiramiento).
- Un órgano tendinoso de Golgi es un agrupamiento en forma de red de terminaciones nerviosas protuberantes dispuestas entre los fascículos de un tendón que está situado en serie con las fibras musculares extrafusarias y es inervado por las fibras aferentes de tipo Ib. Son estimuladas por el estiramiento pasivo y la contracción activa del músculo para relajar el músculo (reflejo de estiramiento inverso) y funciona como un transductor para regular la fuerza muscular.
- El reflejo flexor de retirada es un reflejo polisináptico que se inicia por estímulos nociceptivos; puede servir como un mecanismo protector para evitar la lesión adicional.
- La transección de la médula espinal se acompaña de un periodo de choque raquídeo durante el cual todas las respuestas reflejas raquídeas experimentan una depresión profunda. En el ser humano, el restablecimiento comienza después de dos semanas de ocurrida la lesión.
- La corteza suplementaria, los ganglios basales y el cerebelo participan en la planificación de los movimientos finos. Las órdenes desde la corteza motora primaria y otras regiones corticales son transmitidas a través de los haces corticoespinal y corticobulbar hacia las neuronas motoras raquídeas y del tronco del encéfalo. Las zonas corticales y las vías motoras que descienden desde la corteza tienen una organización somatotópica.
- El haz corticoespinal ventral y las vías descendentes internas del tronco del encéfalo (haces tectoespinal, reticuloespinal y vestibuloespinal) regulan los músculos proximales y la postura. Los haces corticoespinal externo y rubroespinal controlan los músculos de la extremidad para el control motor fino y los movimientos voluntarios especializados.
- La rigidez por descerebración da por resultado hiperactividad en los músculos extensores de las cuatro extremidades; en realidad es espasticidad a causa de la facilitación del reflejo miotático. Se parece a lo que se observa con la hernia transtentorial causada por una lesión supratentorial. La rigidez de descorticación es la flexión de las extremidades superiores al nivel del codo y la hiperactividad de los extensores en las extremidades inferiores. Ocurre en el lado

hemipléjico después de la hemorragia o la trombosis en la cápsula interna.

- Los ganglios basales comprenden el núcleo caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia negra. Las conexiones entre las partes de los ganglios basales constan de una proyección negroestriatal dopaminérgica de la sustancia negra al cuerpo estriado y una proyección GABAérgica desde el cuerpo estriado hasta la sustancia negra.
- La enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas negroestriatales y se caracteriza por acinesia, bradicinesia, rigidez en rueda dentada y temblor en reposo. La enfermedad de Huntington se caracteriza por movimientos coreiformes causados por pérdida de la vía inhibidora GABAérgica hacia el globo pálido.
- La corteza cerebelosa contiene cinco tipos de neuronas: células de Purkinje, granulosas, en canastilla, estrelladas y de Golgi. Las dos principales fibras aferentes que van a la corteza cerebelosa son las fibras trepadoras y las fibras musgosas. Las células de Purkinje son las únicas fibras eferentes que salen de la corteza cerebelosa y por lo general se proyectan a los núcleos profundos. La lesión del cerebelo da por resultado varias anomalías características, como hipotonía, ataxia y temblor intencional.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Cuando se activan las neuronas γ motoras dinámicas al mismo tiempo que las neuronas motoras α de un músculo:
   A. ocurre inhibición inmediata de la descarga en las fibras Ia del huso
   B. es posible que ocurra clono
   C. el músculo no se contraerá
   D. el número de impulsos en las fibras aferentes Ia del huso es más pequeño que cuando aumenta la descarga α sola
   E. el número de impulsos en las fibras aferentes Ia del huso es mayor que cuando se incrementa una descarga α sola.
2. El reflejo miotático inverso:
   A. ocurre cuando se inhiben las fibras aferentes Ia del huso
   B. es un reflejo monosináptico iniciado por la activación del órgano tendinoso de Golgi
   C. es un reflejo disináptico con una sola interneurona intercalada entre las extremidades aferente y eferente
   D. es un reflejo polisináptico con muchas interneuronas intercaladas entre las extremidades aferente y eferente
   E. utiliza fibras aferentes de tipo II que provienen del órgano tendinoso de Golgi.
3. Los reflejos de retirada *no*:
   A. son iniciados por estímulos nociceptivos
   B. son prepotentes
   C. se prolongan si el estímulo es potente
   D. son un ejemplo de un reflejo flexor
   E. se acompañan de la misma respuesta en los dos lados del cuerpo.
4. Una mujer de 42 años de edad, mientras hacía ejercicio, presentó una sensación brusca de hormigueo en su pierna derecha y una imposibilidad para controlar el movimiento de esa extremidad. Una exploración neurológica demostró un reflejo rotuliano hiperactivo y un signo de Babinski positivo. ¿Cuál de las siguientes *no* es característica de un reflejo?
   A. Los reflejos se pueden modificar por impulsos provenientes de diversas partes del SNC
   B. Los reflejos pueden conllevar la contracción simultánea de algunos músculos y la relajación de otros
   C. Los reflejos tienen una supresión crónica después de la transección de la médula espinal
   D. Los reflejos conllevan la transmisión a través de por lo menos una sinapsis. Los reflejos suelen ocurrir sin percepción consciente.
5. El incremento de la actividad neural antes de un movimiento voluntario diestro se observa *primeramente* en:
   A. las neuronas motoras raquídeas
   B. la corteza motora precentral
   C. mesencéfalo
   D. cerebelo
   E. zonas de asociación cortical.
6. Una mujer de 58 años de edad es llevada al servicio de urgencias de su hospital local debido a un cambio súbito en su estado de conciencia. Las cuatro extremidades estaban extendidas, indicativas de una rigidez de descerebración. Una CT de cerebro mostró una hemorragia protuberancial rostral. ¿Cuál de los siguientes componentes describe la vía central que interviene en el control de la postura?
   A. La vía tectoespinal termina en neuronas de la zona dorsolateral del asta ventral medular que inerva los músculos de la extremidad
   B. La vía reticuloespinal bulbar termina en neuronas en la región ventromedial del asta ventral de la médula que inerva los músculos axiles y proximales
   C. La vía reticuloespinal protuberancial termina en neuronas de la región dorsomedial del asta ventral medular que inerva los músculos de la extremidad
   D. La vía vestibular interna termina en neuronas de la zona dorsomedial del asta ventral medular que inerva los músculos axiles y proximales
   E. La vía vestibular externa termina en neuronas de la zona dorsolateral del asta ventral medular que inerva los músculos axiles y proximales.
7. A una mujer de 38 años de edad se le diagnosticó un tumor cerebral metastásico. Fue llevada al servicio de urgencias porque presentó respiración irregular y pérdida progresiva del conocimiento. También mostró signos de postura de descerebración. ¿Cuál de las siguientes *no* es una aseveración correcta en torno a la rigidez de descerebración?
   A. Conlleva la hiperactividad de los músculos extensores de las cuatro extremidades
   B. Los impulsos aferentes excitadores de la vía reticuloespinal activan a las neuronas motoras γ que activan de forma indirecta a las neuronas motoras α
   C. En realidad es un tipo de espasticidad por inhibición del reflejo miotático
   D. Se parece a lo que sobreviene después de una herniación transtentorial
   E. Las extremidades inferiores están extendidas con los dedos de los pies apuntando hacia dentro.
8. ¿Cuál de las siguientes características describe una conexión entre los componentes de los ganglios basales?
   A. El núcleo subtalámico libera glutamato para excitar al globo pálido, segmento interno
   B. La porción reticulada de la sustancia negra libera dopamina para inhibir al cuerpo estriado

C. La porción compacta de la sustancia negra libera dopamina para excitar al globo pálido, segmento externo
D. El cuerpo estriado libera acetilcolina para excitar a la porción reticular de la sustancia negra
E. El globo pálido, en su segmento externo libera glutamato para excitar al cuerpo estriado.

9. A un hombre de 60 años de edad se le diagnosticó enfermedad de Parkinson 15 años antes. Estaba recibiendo Sinemet y, hasta hace poco tiempo, pudo continuar trabajando y ayudando con los trabajos habituales en su casa. Ahora su temblor y rigidez interfieren en estas actividades. Su médico ha recomendado que reciba tratamiento de estimulación cerebral profunda. El efecto terapéutico de la L-dopa en los pacientes con enfermedad de Parkinson tarde o temprano se desvanece debido a que:
   A. se desarrollan anticuerpos contra los receptores de dopamina
   B. se desarrollan vías inhibidoras hacia los ganglios basales desde el lóbulo frontal
   C. hay un aumento de la sinucleína α circulante
   D. se altera la acción normal de factor de crecimiento nervioso (NGF)
   E. las neuronas dopaminérgicas presentes en la sustancia negra se siguen degenerando.
10. Una niña de 8 años de edad fue llevada a su pediatra porque sus padres observaron episodios frecuentes de inestabilidad de la marcha y dificultades para el lenguaje. Su madre estaba preocupada porque había un antecedente familiar de ataxia de Friedreich. ¿Cuál de las siguientes es una descripción correcta de las conexiones de las neuronas cerebelosas?
   A. Las células en canastilla liberan glutamato para activar a las células de Purkinje
   B. Los impulsos aferentes de las fibras trepadoras ejercen un efecto excitador potente sobre las células de Purkinje y los impulsos de fibras musgosas ejercen un efecto inhibidor potente sobre las células de Purkinje
   C. Las células granulosas liberan glutamato para excitar a las células en canastilla y las células estrelladas
   D. Los axones de las células de Purkinje son las únicas fibras eferentes de la corteza cerebelosa y liberan glutamato para excitar a los núcleos cerebelosos profundos
   E. Las células de Golgi son inhibidas por las fibras musgosas colaterales.
11. Después de caerse de un nivel de escaleras, se encuentra a una mujer joven con pérdida parcial del movimiento voluntario en el lado derecho de su cuerpo y pérdida de la sensación al dolor y la temperatura en el lado izquierdo por debajo de la región mesotorácica. Es probable que tenga una lesión que:
   A. transeccionó la mitad izquierda de la médula espinal en la región lumbar
   B. transeccionó la mitad izquierda de la médula espinal en la región torácica superior
   C. transeccionó las vías sensitivas y motoras en el lado derecho de la protuberancia anular
   D. transeccionó la mitad derecha de la médula espinal en la región torácica superior
   E. transeccionó la mitad dorsal de la médula espinal en la región torácica superior.
12. Un trabajador de correos a la edad de 30 comunicó debilidad en su pierna derecha. Al cabo de un año la debilidad se había diseminado a todo su lado derecho. La exploración neurológica reveló parálisis fláccida, atrofia muscular, fasciculaciones, hipotonía e hiporreflexia de los músculos en el brazo y la pierna del lado derecho. Las pruebas de sensibilidad y cognitiva fueron normales. ¿Cuál de los siguientes es el diagnóstico probable?
   A. Un tumor de gran tamaño en la corteza motora primaria izquierda
   B. Un infarto cerebral en la región de la corona radiada
   C. Un tumor vestibulocerebeloso
   D. Daño de los ganglios basales
   E. Esclerosis lateral amiotrófica.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Alexi T, Liu X-Z, Qu Y, *et al.*: Neuroprotective strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson's and Huntington's diseases. Prog Neurbiol 2000;60:409.

De Zeeuw CI, Strata P, Voogd J: *The Cerebellum: From Structure to Control*. Elsevier, 1997.

Ditunno JF Jr, Formal CF: Chronic spinal cord injury. N Engl J Med 1994;330:550.

Graybiel AM, Delong MR, Kitai ST: *The Basal Ganglia VI*. Springer, 2003.

Hunt CC: Mammalian muscle spindle: Peripheral mechanisms. Physiol Rev 1990;70:643.

Jankowska E: Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. Prog Neurobiol 1992;38:335.

Jueptner M, Weiller C: A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. Brain 1998;121:1437.

Latash ML: *Neurophysiological Basis of Movement*, 2nd ed. Human Kinetics, 2008.

Lemon RN: Descending pathways in motor control. Annu Rev Neurosci 2008;31:195.

Lundberg A: Multisensory control of spinal reflex pathways. Prog Brain Res 1979;50:11.

Manto MU, Pandolfo M: *The Cerebellum and its Disorders*. Cambridge University Press, 2001.

Matyas F, Sreenivasan V, Marbach F, *et al.*: Motor control of sensory cortex. Science 2010;26:1240.

McDonald JW, Liu X-Z, Qu Y, *et al.*: Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. Nat Med 1999;5:1410.

Nudo RJ: Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. Stroke 2007;38:840.

Ramer LM, Ramer MS, Steeves JD: Setting the stage for functional repair of spinal cord injuries: a cast of thousands. Spinal Cord 2005;43:134.

Stein RB, Thompson AK: Muscle reflexes and motion: How, what, and why? Exerc Sport Sci Rev 2006;34:145.

CAPÍTULO 13

Sistema nervioso autónomo

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la localización del cuerpo celular y las trayectorias axónicas de neuronas simpáticas y parasimpáticas preganglionares y posganglionares.
- Señalar los neurotransmisores que son liberados por las neuronas del sistema autónomo preganglionares; neuronas simpáticas y parasimpáticas posganglionares y las de la médula suprarrenal.
- Mencionar los tipos de receptores en los ganglios del sistema autónomo y en varios órganos efectores y también los mecanismos que tienen los fármacos para alterar los fenómenos que intervienen en la transmisión dentro del sistema nervioso autónomo.
- Describir las funciones de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.
- Señalar la ubicación de algunas neuronas en el prosencéfalo y el tronco encefálico que son componentes de las vías autónomas centrales.
- Describir la composición y las funciones del sistema nervioso entérico.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo (SNA) es la parte del sistema nervioso encargada de conservar la homeostasis corporal. Excepto el músculo estriado que recibe fibras del sistema nervioso somatomotor, el SNA distribuye nervios en todos los demás órganos. Las terminaciones nerviosas se encuentran en el músculo liso (como los presentes en vasos sanguíneos, la pared del tubo digestivo y de la vejiga), miocardio y glándulas (como las sudoríparas y las salivales). Es posible que una persona sobreviva sin sistema nervioso autónomo, pero sería casi nula su capacidad para adaptarse a agentes estresantes del entorno y otros factores lesivos. La importancia de conocer las funciones del SNA lo revela el hecho de que muchos fármacos utilizados para tratar las enfermedades más diversas, ejercen sus acciones en elementos del SNA. Además, muchas enfermedades o trastornos neurológicos son resultado directo de la pérdida de neuronas preganglionares (p. ej., la esclerosis múltiple y el síndrome de Shy-Drager), y otras enfermedades frecuentes (p. ej., enfermedad de Parkinson y diabetes) se relacionan con disfunción autonómica **(recuadro clínico 13-1)**.

El SNA tiene dos divisiones mayores anatómicamente diferentes: los sistemas nerviosos **simpático** y **parasimpático**. Como se revisará, algunos órganos efectores reciben fibras de las dos divisiones y otros son controlados solamente por una. Además, el SNA comprende el **sistema nervioso entérico** en el tubo digestivo. La definición clásica del SNA es la de que incluye neuronas preganglionares y posganglionares dentro de las divisiones simpática y parasimpática; esto equivaldría a definir el sistema nervioso somatomotor con base en neuronas motoras craneales y espinales. Una definición moderna del SNA toma en consideración las vías descendentes de varias regiones del prosencéfalo y el tronco encefálico y también vías aferentes viscerales que "establecen" el nivel de actividad de los nervios simpáticos y parasimpáticos. Lo anterior es análogo a lo que ocurriría al incluir las vías descendentes y ascendentes que influyen en la actividad de las neuronas motoras somáticas, como elementos del sistema nervioso somatomotor.

RECUADRO CLÍNICO 13-1

Atrofia multiorgánica y Síndrome de Shy-Drager

La **atrofia multiorgánica** (**MSA, *multiple system atrophy***) es una enfermedad neurodegenerativa que se acompaña de insuficiencia del sistema autónomo causada por pérdida de las neuronas autónomas preganglionares en la médula espinal y el tronco encefálico. Al faltar el sistema nervioso autónomo es difícil regular la temperatura corporal, el equilibrio hidroelectrolítico y la presión arterial. Además de tales anormalías del sistema autónomo, el cuadro inicial de MSA incluye deficiencias de cerebelo, ganglios basales, locus ceruleus, núcleo olivar inferior y haz piramidal. Se ha definido a la MSA como: "una enfermedad esporádica y progresiva que inicia en la vida adulta y se caracteriza por disfunción del sistema autónomo, parkinsonismo y ataxia cerebelosa en cualquier combinación". El **síndrome de Shy-Drager** es un subtipo de MSA en que predomina la insuficiencia del sistema autónomo. El signo patológico definitorio de MSA son las inclusiones citoplásmicas y nucleares en los oligodendrocitos y en neuronas motoras de áreas centrales y autónomas. También hay agotamiento de los marcadores monoaminérgicos, colinérgicos y peptidérgicos en varias regiones cerebrales y en el líquido cefalorraquídeo. No se ha detectado la causa de MSA, pero hay algunos datos de que en el cerebro de sujetos con tal enfermedad se identifica un mecanismo neuroinflamatorio que causa activación de la microglia y producción de citocinas tóxicas. En sujetos con MSA son normales los niveles basales de actividad simpática y de noradrenalina plasmática, pero no aumentan en reacción a la bipedación ni a otros estímulos, lo que causa **hipotensión ortostática** intensa. Además de disminución de la presión arterial, la hipotensión ortostática ocasiona mareo, visión borrosa e incluso lipotimia. La MSA también se acompaña de disfunción parasimpática que incluye la de vías urinarias y órganos genitales; muy a menudo se diagnostica en personas de 50 a 70 años de vida y afecta con más frecuencia a varones que a mujeres. A menudo la primera manifestación del trastorno es la disfunción eréctil en varones. También hay anomalías en el reflejo barorreceptor y en los mecanismos de control respiratorio. Las anormalidades del sistema autónomo suelen ser las manifestaciones iniciales, pero 75% de personas con MSA también muestran afectaciones motoras.

AVANCES TERAPÉUTICOS

No existe cura de la MSA, pero se han usado algunas modalidades terapéuticas para combatir signos y síntomas específicos de la enfermedad. A menudo se administran **corticosteroides** para retener sodio y agua y mejorar la presión arterial. En algunas personas se pueden aliviar los signos similares a los del parkinsonismo con administración de **levodopa** y **carbidopa**. Se encuentran en desarrollo investigaciones clínicas para valorar la eficacia de concentrados de **inmunoglobulinas** intravenosos para antagonizar el proceso neuroinflamatorio que se desarrolla en MSA; la **fluoxetina** (**inhibidor de la captación de serotonina**) para evitar la hipotensión ortostática mejora el estado de ánimo y alivia el sueño, el dolor y la fatiga en pacientes de MSA y la **rasagilina** (**inhibidor de la monoaminooxidasa**) es útil en sujetos con MSA y cuadro parkinsoniano.

ORGANIZACIÓN ANATÓMICA DE LOS ESTÍMULOS EFERENTES DEL SISTEMA AUTÓNOMO

CARACTERÍSTICAS GENERALES

En la **figura 13-1** se comparan algunas características fundamentales de la inervación del músculo estriado, y la que corresponde al músculo liso, miocardio y glándulas. Como se revisó en capítulos anteriores, la vía final común que une el sistema nervioso central (SNC) con el músculo estriado es la neurona α motora. En forma similar, las neuronas simpáticas y parasimpáticas actúan como vía final común de SNC a vísceras efectoras. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el sistema nervioso somatomotor, los segmentos motores periféricos del SNA están compuestos de dos tipos de neuronas: **preganglionares** y **posganglionares**. El pericarion (cuerpo celular) de las neuronas preganglionares está situado en la columna intermediolateral (IML, *intermediolateral*) de la médula espinal y en los núcleos motores de algunos pares craneales. A diferencia de las neuronas α motoras de gran diámetro y conducción rápida, los axones preganglionares corresponden a fibras B de diámetro fino, mielínicas y con conducción relativamente lenta. Un axón preganglionar se dirige, en promedio, a ocho o nueve neuronas posganglionares. Por tal razón, los impulsos autónomos de salida son difusos. Los axones de las neuronas posganglionares en su mayor parte son fibras C amielínicas y terminan en los efectores viscerales.

Una característica común de las neuronas preganglionares del sistema autónomo y las neuronas α motoras es que en las terminaciones nerviosas se libera acetilcolina (fig. 13-1), neurotransmisor generado por todas las neuronas cuyos axones salen del SNC e incluyen las neuronas motoras de pares craneales, las de tipo α y γ, y las neuronas simpáticas y parasimpáticas preganglionares. Las neuronas parasimpáticas posganglionares también producen acetilcolina, en tanto que las posganglionares simpáticas liberan noradrenalina o acetilcolina.

DIVISIÓN SIMPÁTICA

A diferencia de las neuronas α motoras que están situadas en todos los segmentos espinales, las preganglionares simpáticas se encuentran en el IML (intermediolateral) solamente en un segmento que abarca del primer segmento torácico (o dorsal) al tercero o cuarto lumbar, y esta es la razón por la que el sistema nervioso simpático a veces recibe el nombre de división toracolumbar del SNA. Los axones de las neuronas preganglionares simpáticas salen de la médula espinal en el mismo nivel en el que está situado su pericarion y lo

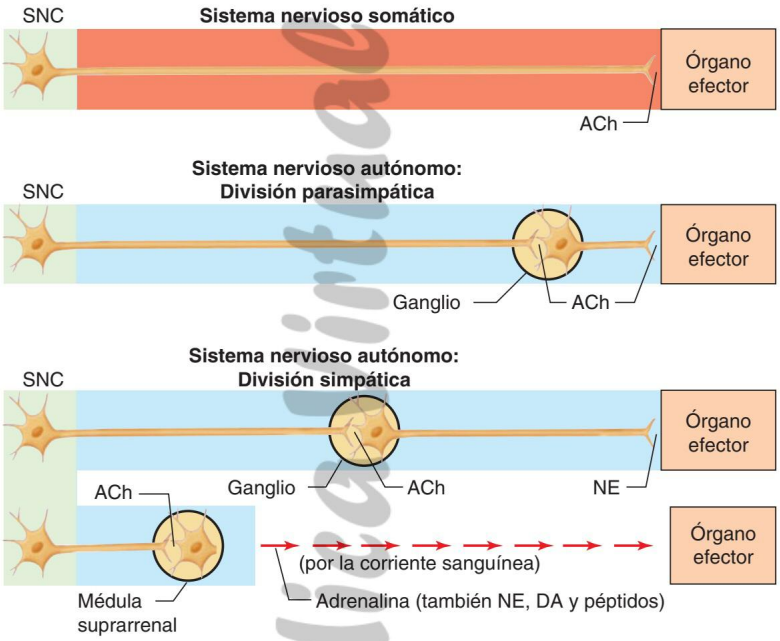


FIGURA 13-1 Comparación de la organización periférica y los transmisores liberados por sistemas nerviosos somatomotor y autónomo. En el caso del sistema nervioso somatomotor la neurona que sale de la médula espinal establece proyecciones directamente con el órgano efector. En el caso del sistema nervioso autónomo, se produce una sinapsis entre la neurona que sale de la médula espinal y el órgano efector (salvo neuronas que inervan la médula suprarrenal). Hay que destacar que todas las neuronas que salen del SNC liberan acetilcolina (ACh). DA, dopamina; Epi, adrenalina; NE, noradrenalina. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology*. New York, NY:McGraw-Hill, 2008.)

hacen por la raíz ventral, junto con axones de la neuronas α y γ motoras (fig. 13-2).

Después se separan de la raíz ventral por medio de los **ramos blancos comunicantes** y establecen proyecciones con el **ganglio paravertebral simpático** vecino, en tanto que algunas de ellas terminan en el pericarion de las neuronas posganglionares. Los ganglios paravertebrales se encuentran junto a cada uno de los segmentos medulares torácicos (dorsales) y lumbares superiores; además, se conocen unos cuantos ganglios que están junto a los segmentos medulares cervicales y sacros. Los ganglios están conectados entre sí por medio de los axones de las neuronas preganglionares que cursan en sentido rostral o caudal hasta terminar en neuronas posganglionares situadas a alguna distancia. En conjunto los ganglios y axones mencionados forman la **cadena simpática** en ambos lados, disposición que se observa en las figuras 13-2 y 13-3.

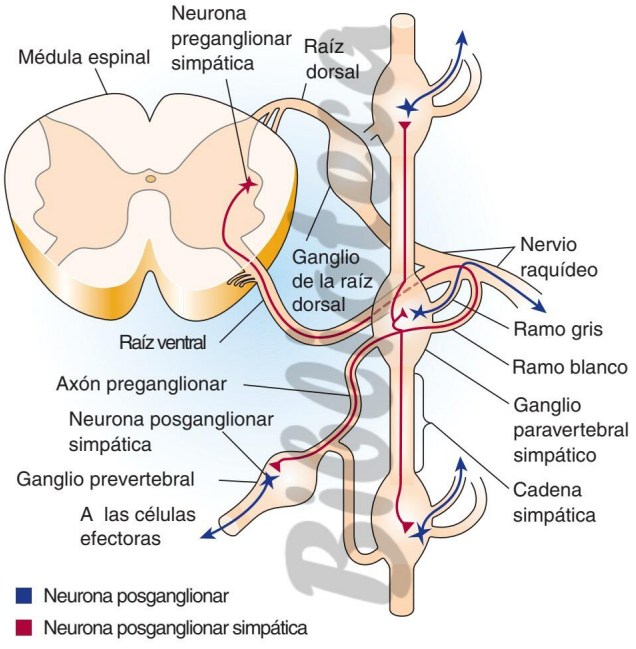


FIGURA 13-2 Proyección de las fibras preganglionares y posganglionares simpáticas. Los esquemas señalan los ganglios de la médula espinal en su segmento torácico, los paravertebrales y los prevertebrales. Las neuronas preganglionares se muestran en color rojo y las posganglionares en color azul oscuro.

Algunas neuronas preganglionares pasan a través de la cadena ganglionar paravertebral y terminan en neuronas posganglionares situadas en **ganglios prevertebrales** (o **colaterales**) muy cerca de las vísceras, e incluyen los ganglios celíaco, mesentérico superior y mesentérico inferior (fig. 13-3). Existen también neuronas preganglionares cuyos axones terminan en forma directa en un órgano efector, como la glándula suprarrenal.

Los axones de algunas de las neuronas posganglionares salen de los ganglios de la cadena y entran de nuevo en los nervios raquídeos por medio de **ramos grises comunicantes** y se distribuyen en efectores de tipo autónomo en las zonas en que se ramifican estos nervios raquídeos. (fig. 13-2). Los nervios simpáticos posganglionares mencionados terminan más bien en músculo liso (como vasos sanguíneos o folículos pilosos) y en glándulas sudoríparas de las extremidades. Otras fibras posganglionares salen de los ganglios de la cadena para incorporarse a la cavidad torácica y terminar en vísceras. Las fibras posganglionares eferentes de ganglios prevertebrales también terminan en vísceras efectoras.

DIVISIÓN PARASIMPÁTICA

El sistema nervioso parasimpático es calificado a veces de **división craneosacra** del SNA por la situación que tienen sus neuronas

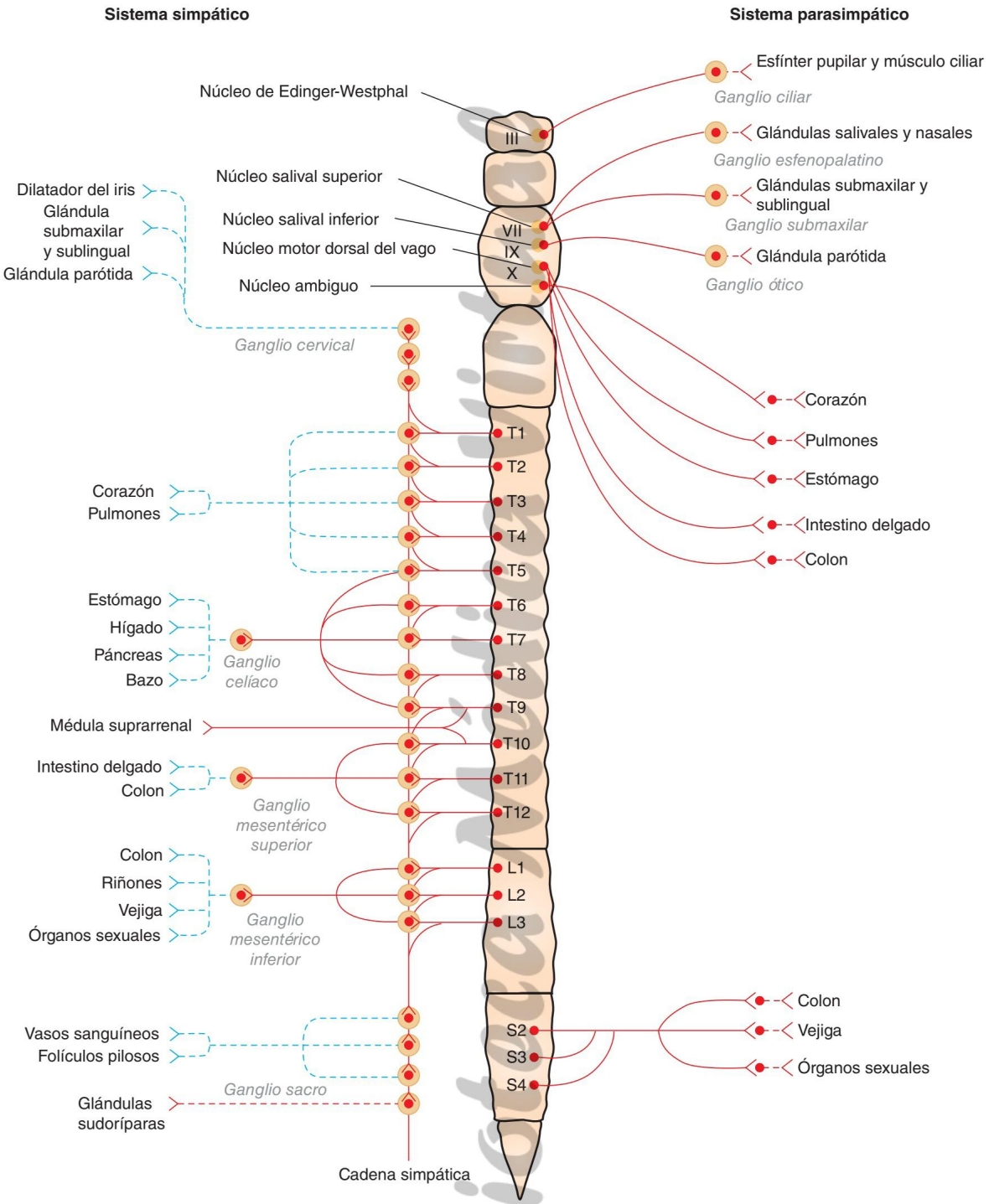


FIGURA 13-3 **Organización de los sistemas nerviosos simpático (izquierda) y parasimpático (derecha).** Los nervios colinérgicos están representados en rojo y los noradrenérgicos en azul. Los nervios preganglionares se señalan en líneas continuas en tanto que los posganglionares se muestran en líneas de guiones.

preganglionares; estas se localizan en algunos núcleos de pares craneales (III, VII, IX y X) y en IML de la médula sacra (fig. 13-3).

Los cuerpos celulares en el **núcleo de Edinger-Westphal** del nervio motor ocular común establecen proyecciones con los **ganglios ciliares** para inervar el esfínter (músculo constrictor) del iris y el músculo ciliar. Las neuronas en el **núcleo salival superior** del nervio facial establecen proyecciones con los **ganglios esfenopalatinos** para distribuirse en las glándulas lagrimales y las membranas

mucosas de vías nasales y paladar y en los **ganglios submandibulares,** para inervar las glándulas submandibulares y submaxilares. Los cuerpos neuronales en el **núcleo salival inferior** del nervio glosofaríngeo establecen proyecciones con el **ganglio ótico** que inerva la glándula parótida (salival). Las fibras preganglionares vagales hacen sinapsis con células ganglionares reunidas dentro de las paredes de vísceras; de este modo, son muy cortas las fibras posganglionares parasimpáticas.

Las neuronas en el **núcleo ambiguo** inervan los nudos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV) del corazón, y las neuronas del **núcleo motor dorsal del vago** inervan el esófago, la tráquea, los pulmones y el tubo digestivo. Las fibras sacras parasimpáticas (eferentes) (**nervios pélvicos**) se distribuyen en vísceras pélvicas por medio de ramas del segundo al cuarto nervios sacros.

TRANSMISIÓN QUÍMICA DE LAS UNIONES DEL SISTEMA AUTÓNOMO

ACETILCOLINA Y NOREPINEFRINA

Una de las primeras pruebas de neurotransmisión química se obtuvo del estudio sencillo e impresionante que hizo Otto Loewi en 1920 en el que demostró que la lentificación del latido cardiaco producida por estimulación vagal (parasimpática) era causada por liberación de acetilcolina (véase cap. 7). La transmisión en la sinapsis entre las neuronas preganglionares y las posganglionares y entre las posganglionares y los efectores de tipo autónomo, se hace por mediación de sustancias químicas. Los principales transmisores que intervienen en tales fenómenos son la **acetilcolina** y la **norepinefrina**. Las neuronas del sistema autónomo que son **colinérgicas** (porque liberan acetilcolina) son: 1) todas las neuronas preganglionares; 2) todas las posganglionares parasimpáticas; 3) las posganglionares simpáticas que envían fibras a glándulas sudoríparas, y 4) las neuronas posganglionares simpáticas que terminan en los vasos sanguíneos de algún músculo estriado y originan vasodilatación cuando son estimuladas (nervios vasodilatadores simpáticos). El resto de las neuronas posganglionares simpáticas es de tipo **noradrenérgico** (liberan noradrenalina). La médula suprarrenal es esencialmente un ganglio simpático en que las neuronas posganglionares perdieron sus axones y que secretan directamente en la corriente sanguínea, noradrenalina y adrenalina.

El **cuadro 13-1** señala los tipos de receptores colinérgicos y adrenérgicos en diversas uniones dentro del SNA. Las uniones en las vías motoras autónomas periféricas constituyen el sitio lógico para la manipulación farmacológica de la función visceral. Los compuestos transmisores se sintetizan, se almacenan en las terminaciones nerviosas, células musculares o células glandulares, donde se unen con varios conductos iónicos o receptores acoplados con proteínas G (GPCR) para iniciar sus acciones características. A continuación, los neurotransmisores se eliminan de la zona mediante recaptación o metabolismo. Es posible estimular o inhibir cada una de las fases en cuestión, con consecuencias predecibles. El **cuadro 13-2** incluye las formas o mecanismos por los cuales los fármacos pueden modificar la neurotransmisión en las neuronas del sistema autónomo y sus sitios efectores.

NEUROTRANSMISIÓN COLINÉRGICA

Los fenómenos que intervienen en la síntesis y degradación de la acetilcolina se describen en el capítulo 7. La acetilcolina no suele circular en la sangre y por lo común los efectos de su descarga generalizada son discretos y breves, por la gran concentración de acetilcolinesterasa en las terminaciones de nervios colinérgicos; dicha enzima degrada con rapidez la acetilcolina y con ello termina sus acciones.

La transmisión en los ganglios del sistema autónomo es mediada más bien por las acciones de la acetilcolina en los receptores colinérgicos nicotínicos que son bloqueados por el hexametonio **(fig. 13-4)**; han recibido el nombre de receptor N_N para diferenciarlos de los receptores colinérgicos nicotínicos (N_M) situados en la unión neuromuscular y que son bloqueados por la D-tubocurarina. Los receptores nicotínicos son ejemplo de conductos regulados por iones; la unión de un agonista a los receptores mencionados abre los conductos de Na^+ y K^+ para causar despolarización.

Las respuestas producidas en las neuronas posganglionares por la estimulación de sus fibras preganglionares incluyen una fase de despolarización rápida llamada **potencial postsináptico excitador rápido (EPSP, *excitatory postsynaptic potential*)** que genera potenciales de acción, y un potencial postsináptico excitador duradero (**EPSP lento**). La respuesta lenta puede modular y regular la transmisión a través de los ganglios simpáticos. La despolarización inicial es producida por la acetilcolina que actúa en el receptor N_N. El EPSP lento es producido por acción de la acetilcolina en un receptor muscarínico en la membrana de la neurona posganglionar.

La liberación de acetilcolina desde las fibras posganglionares actúa en los receptores colinérgicos muscarínicos que son antagonizados por la atropina. Los receptores muscarínicos son GPCR y se dividen en los subtipos M_1 a M_5, pero M_2 y M_3 constituyen los principales subtipos que aparecen en órganos inervados por fibras autónomas. Los receptores M_2 están situados en el corazón y al unirse un agonista a ellos se abren los conductos de K^+ y se inhibe la **adenilil ciclasa**. Los receptores M_3 están situados en el músculo liso y glándulas y cuando un agonista se une a ellos se forma **1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3),** y **diacilglicerol (DAG),** y aumenta el nivel de calcio intracelular.

Los compuestos con actividad muscarínica incluyen congéneres de la acetilcolina y fármacos que inhiben la acetilcolinesterasa. El **recuadro clínico 13-2** describe algunos de los signos y estrategias terapéuticas para el tratamiento de la intoxicación aguda por **inhibidores organofosforados de colinesterasa**. El **recuadro clínico 13-3** describe un ejemplo de **intoxicación por colinérgicos** que es consecuencia de la ingestión de setas tóxicas.

NEUROTRANSMISIÓN NORADRENÉRGICA

En el capítulo 7 se resumen los fenómenos que intervienen en la síntesis, recaptación y degradación de la noradrenalina; esta última tiene una distribución más amplia y una acción más duradera que la acetilcolina. En el plasma se encuentran la noradrenalina, adrenalina y dopamina. La adrenalina y una proporción de la dopamina provienen de la médula suprarrenal, pero la mayor parte de la noradrenalina se difunde en la corriente sanguínea desde terminaciones

CUADRO 13-1 Respuestas de algunos órganos efectores a la actividad del sistema nervioso autónomo

		Sistema Nervioso Simpático	
Órganos efectores	**Sistema nervioso parasimpático**	**Tipo de receptor**	**Respuesta**
Ojos			
Dilatador del iris	—	α_1	Contracción (midriasis))
Esfínter pupilar	Contracción (miosis)		—
Músculo ciliar	Contracción para la visión cercana		—
Corazón			
Nódulo sinoauricular	Disminución de la frecuencia cardiaca	β_1	Aceleración de la frecuencia cardiaca
Aurículas y ventrículos	Menor contractilidad auricular	β_1, β_2	Incremento de la contractilidad
Nódulo AV y de Purkinje	Disminución de la velocidad de conducción	β_1	Mayor velocidad de conducción
Arteriolas			
Vasos cutáneos y esplácnicos	—	α_1	Constricción
Músculo estriado	—	α_1/ β_2, M	Constricción/ dilatación
Venas de la circulación general	—	α_1, α_2/ β_2	Constricción/ dilatación
Músculo liso bronquial	Contracción	β_2	Relajación
Estómago e intestinos			
Motilidad y tono	Incremento	α_1, α_2, β_2	Disminución
Esfínteres	Relajación	α_1	Contracción
Secreción	Estimulación	—	
Vesícula biliar	Contracción	β_2	Relajación
Vejiga			
Músculo detrusor	Contracción	β_2	Relajación
Esfínter	Relajación	α_1	Contracción
Útero (con el feto)	—	α_1/ β_2	Contracción/ relajación
Órganos genitales del varón	Erección	α_1	Eyaculación
Piel			
Músculos pilomotores	—	α_1	Contracción
Glándulas sudoríparas	—	M	Secreción
Hígado	—	α_1, β_2	Glucogenólisis
Páncreas			
Acinos	Mayor secreción	α	Menor secreción
Células insulares	—	α_2/β_2	Disminución/ incremento de la secreción
Glándulas salivales	Secreción profusa acuosa	α_1/β	Secreción espesa y viscosa/secreción de amilasa
Glándulas lagrimales	Secreción		—
Tejidos adiposos	—	β_3	Lipólisis

El guión denota que el tejido efector no está inervado por la división del sistema nervioso autónomo. (Modificado con permiso de Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (editors): *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,* 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2011.)

nerviosas simpáticas. También se incorporan a la circulación los metabolitos de la noradrenalina y la dopamina.

La noradrenalina liberada de las fibras posganglionares simpáticas se une a los receptores adrenérgicos; estos también son GPCR y se dividen en los subtipos α_1, α_2, β_1, β_2 y β_3. En el cuadro 13-1 se muestran algunas de las ubicaciones de estos subtipos de receptores en el músculo liso, miocardio y glándulas o tejidos efectores que reciben la acción del sistema autónomo. La unión de un agonista a los receptores adrenérgicos α_1 activa la proteína de acoplamiento G_q, lo cual hace que se formen IP_3 y DAG y aumente el nivel intracelular de calcio. La unión del agonista a los receptores adrenérgicos α_2 hace que se disocie la proteína G_i inhibidora para inactivar la adenilil ciclasa y disminuir la concentración de **monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate***). La unión de un

CUADRO 13-2 Ejemplos de fármacos que modifican los procesos que intervienen en la neurotransmisión del sistema autónomo

Proceso de transmisión	Fármaco	Sitio de acción del fármaco	Acción del fármaco
Síntesis de neurotransmisor	Hemicolinio	Membrana de las terminaciones nerviosas colinérgicas	Bloqueo de la captación de colina; lentificación de la síntesis
	Metirosina	Citoplasma de las terminaciones nerviosas noradrenérgicas	Inhibe la tirosina hidroxilasa; bloquea la síntesis
Mecanismo de almacenamiento del neurotransmisor	Vesamicol	Vesículas en las terminaciones de nervios colinérgicos	Evita el almacenamiento de acetilcolina
	Reserpina	Vesículas en las terminaciones de nervios noradrenérgicos	Evita el almacenamiento de noradrenalina
Mecanismo de liberación de neurotransmisor	Noradrenalina, dopamina, acetilcolina, prostaglandinas	Receptores en terminaciones nerviosas colinérgicas y adrenérgicas	Modula la liberación del transmisor
Mecanismo de recaptación del neurotransmisor	Cocaína, antidepresivos tricíclicos	Terminaciones de nervios adrenérgicos	Inhibe la captación; prolonga la acción del transmisor en los receptores postsinápticos
Inactivación del neurotransmisor	Edrofonio, neostigmina, fisostigmina	Acetilcolinesterasa en sinapsis colinérgicas	Inhibe la enzima; prolonga e intensifica las acciones de la acetilcolina
Activación del receptor adrenérgico	α_1: fenilefrina α_2: clonidina	Uniones de nervio efector/ nervio posganglionar simpático (como vasos sanguíneos, folículos pilosos, dilatador del iris)	Se une a los receptores adrenérgicos α y los activa; ↑ cascada IP_3/DAG (α_1) o ↓ cAMP (α_2)
	β_1: dobutamina β_2: albuterol, ritodrina, salmeterol, terbutalina	Uniones de órgano efector/ nervio posganglionar simpático (como el miocardio, músculo liso bronquial; músculo liso uterino)	Se une a los β-receptores adrenérgicos y los activa; ↑ cAMP
Antagonismos de receptores adrenérgicos	No selectivo: Fenoxibenzamina α_1: prazosina, terazosina α_2: yohimbina	Uniones de órgano efector/ nervio posganglionar simpático (como vasos sanguíneos)	Se une a los receptores α-adrenérgicos y los antagoniza
	β_1, β_2: propranolol $\beta_1 > \beta_2$: atenolol, esmolol	Uniones de órgano efector/ nervio posganglionar simpático (como miocardio, músculo liso bronquial)	Se une a los receptores β adrenérgicos y los antagoniza
Activación del receptor nicotínico	Nicotina	Receptores en ganglios del sistema autónomo	Se une a los receptores nicotínicos; abre los conductos de sodio y potasio en la membrana postsináptica
Bloqueo del receptor nicotínico	Hexametonio, trimetafán	Receptores en los ganglios del sistema autónomo	Se une a los receptores nicotínicos y los antagoniza
Activación del receptor muscarínico	Betanecol	Receptores colinérgicos en músculo liso, miocardio y glándulas	Se une a los receptores muscarínicos y los activa; ↑ cascada de IP_3/DAG o ↓ cAMP
Bloqueo de receptor muscarínico	Atropina, ipratropio, escopolamina, tropicamida	Receptores colinérgicos en el músculo liso, miocardio y glándulas	Se une a los receptores muscarínicos y los antagoniza

Muchos de los fármacos en cuestión también actúan en receptores colinérgicos y adrenérgicos en el sistema nervioso central. Por ejemplo, las acciones principales de la clonidina y la yohimbina para modificar la presión arterial se producen por sus acciones en el encéfalo. cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; IP_3/DAG, 1,4,5-trifosfato de inositol y diacilglicerol.

agonista a los receptores adrenérgicos β activa la proteína de acoplamiento G_s para inducir la acción de la adenilil ciclasa y aumentar la concentración de cAMP.

Se conocen algunas enfermedades o síndromes que son consecuencia de la disfunción de la inervación simpática, en regiones corporales específicas. El **recuadro clínico 13-4** describe el **síndrome de Horner** que depende de la interrupción del flujo de los nervios simpáticos a la cara. El **recuadro clínico 13-5** describe un trastorno vasoespástico (**fenómeno de Raynaud**) en que aminora de manera transitoria la corriente sanguínea a los dedos de las manos y los pies, de forma típica cuando la persona sensible queda expuesta a estrés o al frío.

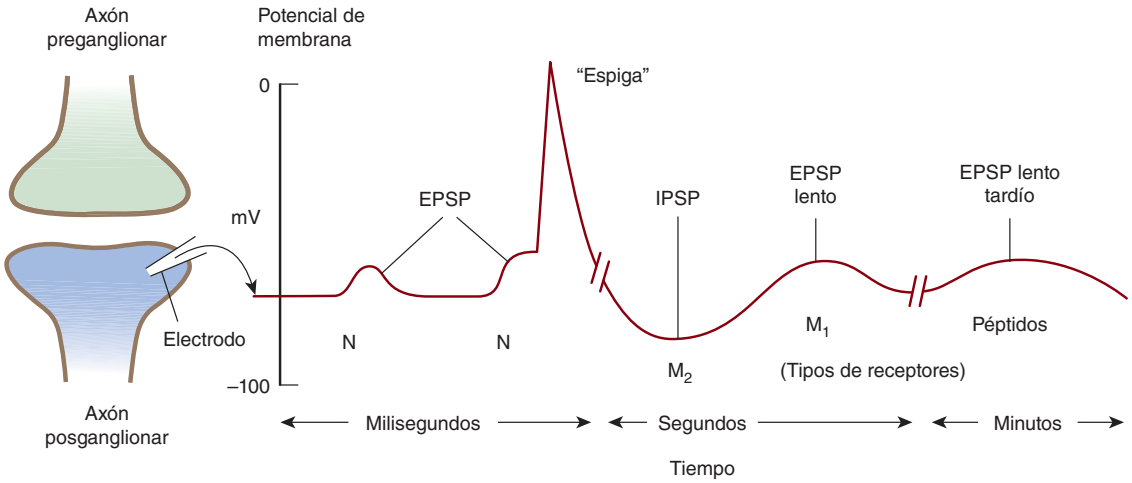


FIGURA 13-4 Esquema de los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores (EPSP e IPSP) registrados por medio de un electrodo en una célula del ganglio del sistema autónomo. En respuesta a la liberación de acetilcolina por la neurona preganglionar se generaron dos EPSP en la neurona posganglionar por activación del receptor nicotínico (N). El primer EPSP quedó por debajo del umbral para que se desencadenara un potencial de acción, pero el segundo rebasó el umbral y desencadenó un potencial de acción; después de esto apareció un IPSP probablemente inducido por la activación del receptor muscarínico (M_2). Como paso siguiente hubo un EPSP más lento que dependió de M1, y todavía después hubo un EPSP más lento inducido por péptido. (Utilizado con permiso de Katzung BG, Maters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2009.)

RECUADRO CLÍNICO 13-2

Organofosforados: plaguicidas y gases tóxicos en el sistema nervioso

La Organización Mundial de la Salud calcula que a nivel mundial 1 a 3% de los trabajadores agrícolas presenta **intoxicación aguda por plaguicidas**; explica cifras notables de morbilidad y mortalidad, en particular en países en desarrollo. A semejanza de los plaguicidas **organofosforados** (como **paratión, malatión**), los **gases tóxicos para el sistema nervioso** (como **soman o sarin**) que se utilizan en la guerra por sustancias químicas del terrorismo inhiben la acetilcolinesterasa en la sinapsis colinérgicas periféricas y centrales de modo que prolonga la acción de la acetilcolina a nivel de ellas. Los **inhibidores de colinesterasa** que son organofosforados, se absorben fácilmente en la piel, los pulmones, los intestinos y las conjuntivas, por tal razón son muy peligrosos. Se unen a la enzima y experimentan hidrólisis y como consecuencia hay un sitio activo fosforilado en la enzima. El complejo covalente fósforo-enzima es muy estable y se hidroliza con mucha lentitud. El complejo con la enzima fosforilada puede experimentar un proceso llamado **envejecimiento** en donde se degrada una de las uniones oxígeno-fósforo, que refuerza la ligadura fósforo-enzima. El proceso toma solo 10 min para ocurrir después de la exposición al soman. Los signos más temprano de efectos tóxicos del organofosforado suelen denotar activación excesiva de los receptores muscarínicos del sistema autónomo e incluyen miosis, sialorrea, diaforesis, constricción bronquial, vómito y diarrea. Los síntomas de toxicidad en SNC comprenden trastornos cognitivos, convulsiones y epilepsia e incluso coma, signos que suelen acompañarse de efectos nicotínicos como bloqueo neuromuscular despolarizante.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La **atropina,** antagonista del receptor colinérgico muscarínico, se administra por vía parenteral en grandes dosis para controlar signos de la activación excesiva de tales receptores. Cuando se aplica poco después de la exposición al organofosforado y antes de que haya aparecido el "envejecimiento", los nucleófilos como la **pralidoxima** pueden romper el enlace entre el organofosforado y la acetilcolinesterasa, razón por la cual la atropina ha sido llamada "regeneradora de la colinesterasa". Si se administra **piridostigmina** antes de la exposición a un inhibidor colinesterásico, se une a la enzima y evita su ligadura por parte del agente organofosforado tóxico. Los efectos protectores de la piridostigmina se disipan en término de 3 a 6 h, pero es un lapso suficiente para que se elimine el organofosforado del cuerpo. El fármaco no cruza la barrera hematoencefálica por lo que la protección se centra en las sinapsis colinérgicas periféricas. Se puede administrar con fin profiláctico una mezcla de piridostigmina, **carbamato** y atropina a soldados y civiles con riesgo de exposición a gases tóxicos que afectan el sistema nervioso. Las **benzodiazepinas** se utilizan para evitar las convulsiones causadas por la exposición a los organofosforados.

RECUADRO CLÍNICO 13-3

Intoxicación por setas venenosas

De las más de 5 000 especies de setas que se identifican en Estados Unidos, en promedio, 100 son venenosas y el consumo de 12 de ellas puede causar la muerte. Los cálculos en ese país señalan una incidencia anual de cinco casos por 100 000 personas; no se dispone de datos a nivel mundial. La intoxicación por setas o **micetismo** se divide en los tipos de aparición rápida (15 a 30 min después de la ingestión) y tardía (6 a 12 h después de su consumo). En los casos de inicio rápido causado por las setas del género *Inocybe* las manifestaciones provienen de la activación excesiva de las sinapsis colinérgicas y muscarínicas. Los signos principales de la **intoxicación muscarínica** incluyen náusea, vómito, diarrea, urgencia para la micción, vasodilatación, diaforesis e hipersialorrea. Después de ingerir variedades como *Amanita muscaria* aparecen signos de **síndrome antimuscarínico** y no la intoxicación muscarínica, porque las setas también contienen alcaloides que antagonizan los receptores colinérgicos muscarínicos. En este síndrome, las manifestaciones clásicas son hiperemia cutánea, hipertermia, sequedad de mucosas sin sudor, visión borrosa y confusión y delirio (en lengua inglesa estas manifestaciones se resumen en expresiones coloquiales como: "rojo como una remolacha, caliente como una liebre, seco como un hueso, ciego como un murciélago y desquiciado como un loco de atar". La variedad de comienzo tardío aparece después de ingerir los tipos de *Amanita phalloides, Amanita virosa, Galerina autumnalis* y *Galerina marginata*; todos ellos causan cólicos abdominales, náusea, vómito y diarrea profusa; sin embargo, los principales efectos tóxicos provienen de daño hepático (ictericia, equimosis fáciles) y efectos del sistema nervioso central (confusión, letargo y coma). Las setas mencionadas contienen **amatoxinas** que inhiben la RNA polimerasa; su ingestión se acompaña de una mortalidad de 60%.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La intoxicación muscarínica de comienzo rápido se trata de manera eficaz con atropina. Las personas que muestran el síndrome antimuscarínico pueden recibir **fisostigmina,** que es un inhibidor colinesterásico, cuya acción dura 2 a 4 h y actúa a nivel central y periférico. Las personas, si están agitadas, pueden necesitar sedantes como una benzodiazepina o un **fármaco antipsicótico**. La toxicidad de inicio tardío por la ingestión de setas que contienen amatoxinas no mejora con los fármacos colinérgicos, y en estos casos el tratamiento incluye la administración intravenosa de soluciones y electrólitos para conservar la hidratación adecuada. La administración de una combinación de **penicilina G** en altas dosis y una **silibinina** (**flavonolignano** que está en algunas plantas con propiedades **antioxidantes** y hepatoprotectoras) mejora la supervivencia. Si es necesario se puede inducir el vómito por medio de carbón vegetal activado para disminuir la absorción de la toxina.

RECUADRO CLÍNICO 13-4

Síndrome de Horner

Este síndrome es un trastorno poco común que es consecuencia de interrupción de la inervación simpática preganglionar o posganglionar a la cara. El cuadro puede ser resultado de lesión de los nervios, daño a la arteria carótida, apoplejía o una lesión en el tronco encefálico o en el pulmón. Casi todos los casos son unilaterales y sus manifestaciones aparecen solo en el lado del daño. Los signos definitorios del síndrome son la tríada de **anhidrosis** (disminución de la sudación), **ptosis** (descenso o caída de los párpados) y **miosis** (contracción de la pupila). Las manifestaciones también incluyen **enoftalmos** (hundimiento del globo ocular) y vasodilatación.

AVANCES TERAPÉUTICOS

No existe una farmacoterapia específica para el síndrome de Horner, pero pueden utilizarse fármacos que modifican la neurotransmisión noradrenérgica para dilucidar si el problema proviene de la interrupción de la inervación preganglionar o posganglionar de la cara. El iris reacciona a los **simpaticomiméticos** tópicos (fármacos que son agonistas directos en receptores adrenérgicos o medicamentos que incrementan la liberación o evitan la recaptación de noradrenalina desde la terminación nerviosa), razón por la cual el médico puede valorar fácilmente la viabilidad de los nervios noradrenérgicos a los ojos. Si hay lesión de las fibras simpáticas posganglionares, se degenerarían sus terminaciones y se perderían las catecolaminas almacenadas. En caso de daño de las fibras preganglionares permanecería intacto el nervio noradrenérgico posganglionar (pero estaría inactivo) y aún así tendría catecolaminas almacenadas en su terminación. Si el médico administra un fármaco que produce liberación de las reservas de catecolaminas (como la **hidroxianfetamina**) y no se dilata la pupila miótica, cabría concluir que hay daño del nervio noradrenérgico. Si la pupila se dilata en reacción al fármaco, hay suficientes reservas catecolamínicas como para ser liberadas y en este caso el daño sería preganglionar. La administración de **fenilefrina** (agonista de receptor α adrenérgico) dilata la pupila independientemente del sitio de la lesión, porque dicho fármaco se une al receptor en el dilatador del iris.

RECUADRO CLÍNICO 13-5

Fenómeno de Raynaud

En promedio, 5% de los varones y 8% de las mujeres presentan una disminución episódica de la corriente sanguínea, básicamente en las yemas de los dedos, durante la exposición al frío o en una situación de estrés. También se observan vasoespasmos de los dedos de los pies, punta de la nariz, oreja y pene. El tabaquismo se acompaña de un incremento en la incidencia e intensidad de los síntomas del fenómeno de Raynaud. Las manifestaciones comienzan entre los 15 y 25 años y su frecuencia es mayor en climas fríos. Las manifestaciones suelen incluir un cambio trifásico en el color de la piel de los dedos de las manos. En el comienzo la piel palidece o se torna blanquecina (**palidez**), fría e insensible, para después iniciar un periodo **cianótico** en que adquiere un color azuloso o incluso violáceo, lapso en el cual la disminución de la corriente sanguínea ocasiona a veces dolor intenso. Una vez que se recupera el flujo sanguíneo los dedos suelen adquirir un color rojo oscuro (**rubor**) y puede haber hinchazón y hormigueo. El fenómeno de Raynaud primario o la **enfermedad de Raynaud** denota la aparición idiopática de los síntomas en sujetos que no tienen otra enfermedad de fondo que explique tales manifestaciones. En esos casos, los ataques vasoespásticos posiblemente sean solo una intensificación de la respuesta normal al frío o al estrés. El fenómeno de Raynaud secundario o **síndrome de Raynaud** hace mención a la presencia de estos síntomas por otro trastorno como **esclerodermia, lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome del túnel carpiano** y **anorexia**. En el comienzo se pensó que reflejaba un incremento de la actividad simpática a los vasos de los dedos de la mano, pero ya no se le considera como mecanismo que explique los vasoespasmos episódicos.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La primera estrategia terapéutica contra el fenómeno de Raynaud es evitar la exposición al frío, disminuir las situaciones de estrés, abandonar el tabaquismo y no utilizar fármacos vasoconstrictores (como las antagonistas de receptores β adrenérgicos, fármacos contra la gripe o resfrío, cafeína y narcóticos). Si las manifestaciones son intensas a veces se necesitan medicamentos para impedir el daño hístico; incluyen **bloqueadores de conductos de calcio** (como el **nifedipino**) y los **antagonistas de receptores α adrenérgicos** (como la **prazosina**). En personas que no mejoran con tratamientos farmacológicos se ha realizado la simpatectomía quirúrgica.

TRANSMISORES NO ADRENÉRGICOS, NO COLINÉRGICOS

Además de los "neurotransmisores clásicos" algunas fibras del sistema autónomo también liberan neuropéptidos, aunque no se conocen sus funciones exactas en el control de tipo autónomo. Las pequeñas vesículas granulosas de las neuronas noradrenérgicas posganglionares incluyen **trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*)** y noradrenalina y las grandes vesículas granulosas contienen **neuropéptido Y (NPY, *neuropeptide Y*)**. Algunos datos señalan que la estimulación de baja frecuencia induce la liberación de ATP, en tanto que la que se hace a alta frecuencia causa liberación de NPY. Algunas vísceras contienen receptores purinérgicos y se han acumulado pruebas de que el ATP es un mediador de SNA, junto con la noradrenalina.

Muchas fibras simpáticas que inervan los vasos de vísceras, piel y músculo estriado liberan NPY y **galanina** además de la noradrenalina. También, junto con la acetilcolina, desde los nervios simpáticos que van a las glándulas sudoríparas (**fibras sudomotoras**) son liberados **polipéptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal polipeptide*), el péptido del gen de calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*)** o **sustancia P**. El VIP también se localiza en forma simultánea con la acetilcolina en muchas neuronas posganglionares parasimpáticas craneales que inervan glándulas. Las neuronas posganglionares parasimpáticas vagales en el tubo digestivo contienen VIP y el aparato enzimático para sintetizar al óxido nítrico (**NO, *nitric oxide***).

RESPUESTAS DE ÓRGANOS EFECTORES A LOS IMPULSOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

PRINCIPIOS GENERALES

El SNA es el encargado de regular y coordinar muchas funciones fisiológicas como: flujo sanguíneo, presión arterial, frecuencia cardiaca, flujo de aire por el árbol bronquial, motilidad gastrointestinal, contracción de la vejiga, secreciones glandulares, diámetro de la pupila, temperatura corporal y fisiología sexual.

Los efectos de la estimulación de las fibras nerviosas posganglionares noradrenérgicas y colinérgicas se incorporan en la figura 13-3 y el cuadro 13-1. Los hallazgos destacan otra diferencia entre el SNA y el sistema nervioso somatomotor. La liberación de acetilcolina por las neuronas α motoras culmina únicamente en la contracción de músculo estriado. A diferencia de ello, la liberación de acetilcolina en el músculo liso de algunos órganos genera contracción (p. ej., la pared del tubo digestivo), en tanto que la liberación en otros órganos induce la relajación (como los esfínteres en el tubo digestivo). La única forma de relajar el músculo estriado es inhibir las descargas de neuronas α motoras, pero en lo que se refiere a algunos tejidos efectores inervados por SNA, es posible cambiar de contracción a relajación al transmutar la activación del sistema nervioso parasimpático en activación del sistema nervioso simpático; esto es lo que ocurre en muchos órganos que tienen inervación doble, con efectos

antagonistas que incluyen el tubo digestivo, vías respiratorias y vejiga. El corazón es otro órgano con doble control antagonista. La estimulación de los nervios simpáticos incrementa la frecuencia cardiaca, en tanto que la de los nervios parasimpáticos la lentifica.

En otros casos, habría que considerar como complementarios los efectos de la activación simpática y la parasimpática. Un ejemplo es la inervación de las glándulas salivales. La activación parasimpática hace que se expulse saliva acuosa, en tanto que la simpática hace que se genere saliva viscosa.

Las dos divisiones del SNA también actúan en forma sinérgica o por colaboración en el control de algunas funciones. Un ejemplo es el control del diámetro pupilar. Los nervios simpáticos y parasimpáticos son excitadores pero los primeros contraen el músculo radial y causan midriasis (ensanchamiento del diámetro pupilar), y los segundos producen miosis; es decir, activan el esfínter o músculo constrictor de la pupila (contracción de la pupila). Otro ejemplo de acciones sinérgicas son los nervios que participan en la función sexual. La activación de los nervios parasimpáticos que van al pene incrementa su corriente sanguínea y permite la erección del miembro, en tanto que la activación de los nervios simpáticos a dicho órgano ocasiona la eyaculación.

Se conocen también órganos inervados solo por una rama de SNA. Además de las glándulas suprarrenales, casi todos los vasos sanguíneos, los músculos pilomotores de la piel (folículos pilosos) y las glándulas sudoríparas son inervados de manera exclusiva por nervios simpáticos (fibras sudomotoras). Los músculos lagrimales (glándula lagrimal), el músculo ciliar (la acomodación de la visión cercana) y las glándulas salivales sublinguales tienen fibras exclusivamente de nervios parasimpáticos.

DESCARGA COLINÉRGICA PARASIMPÁTICA Y NORADRENÉRGICA SIMPÁTICA

En forma general, las funciones inducidas por la actividad de la división colinérgica de SNA son las que se relacionan con los aspectos vegetativos de la vida diaria. Por ejemplo, la acción parasimpática induce la digestión y la absorción de alimentos al incrementar la actividad de los músculos del tubo digestivo, intensificar la secreción gástrica y relajar el esfínter del píloro. Por tal razón, la división colinérgica ha recibido el nombre de sistema nervioso anabólico.

La división simpática (noradrenérgica) se descarga como unidad en situaciones de emergencia, puede llamarse el sistema nervioso catabólico o la división de "lucha o huida" del SNA. El efecto de la descarga prepara a la persona para afrontar y superar una situación de urgencia. La actividad simpática dilata las pupilas (permite la mayor entrada de luz en los ojos), acelera el latido cardiaco y aumenta la presión arterial (con lo que se logra un mayor riego de órganos vitales y músculos), además contrae los vasos de la piel (que frena la hemorragia de las heridas). La descarga noradrenérgica también hace que aumente la glucemia y la concentración de ácidos grasos libres (con lo que se obtiene más energía). Con base en estos efectos, Walter Cannon dio el nombre de descarga inducida por una situación de emergencia, del sistema nervioso simpático de la preparación para la "lucha o huida".

El énfasis concedido a la descarga masiva en situaciones de estrés no debe disimular el hecho de que las fibras simpáticas también se ocupan de otras funciones. Por ejemplo, la descarga simpática que llega a las arteriolas conserva la presión arterial, y las variaciones de dicha descarga tónica constituyen el mecanismo por el cual se produce la regulación retroalimentaria de la presión arterial por parte del seno carotídeo (véase cap. 32). Además, disminuye la descarga simpática en animales en ayuno y aumenta cuando se alimentan nuevamente. Los cambios anteriores pudieran explicar la disminución de la presión arterial y el metabolismo, producida por el ayuno, y los cambios contrarios generados por la ingestión de alimentos.

ESTIMULACIÓN DESCENDENTE A LAS NEURONAS PREGANGLIONARES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Como ocurre con las neuronas α motoras, la actividad de los nervios del sistema autónomo depende de reflejos (barorreceptores y quimiorreceptores) y un equilibrio entre los estímulos aferentes excitatorios y los inhibitorios descendentes. Para identificar las regiones cerebrales que proporcionan estímulos a las neuronas simpáticas preganglionares pueden inyectarse trazadores químicos en el IML torácico. Estas sustancias son captadas por las terminaciones axónicas y transportadas en sentido retrógrado al pericarion de origen. La **figura 13-5** señala el origen de algunos impulsos del prosencéfalo y del tallo encefálico a neuronas preganglionares simpáticas.

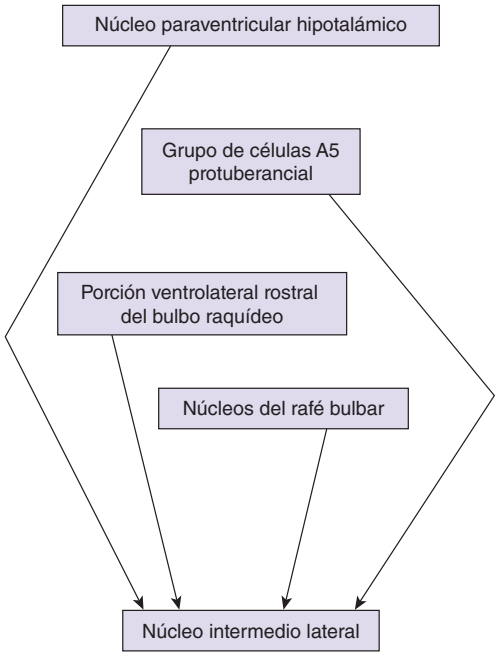


FIGURA 13-5 Vías (mecanismos) que controlan las respuestas del sistema autónomo. Las proyecciones directas (líneas continuas) a las neuronas preganglionares del sistema autónomo incluyen el núcleo paraventricular hipotalámico, el grupo celular A5 protuberancial, la porción ventrolateral rostral del bulbo raquídeo y el rafé bulbar.

Existen vías paralelas desde el núcleo paraventricular hipotalámico, el grupo de células A5 catecolaminérgicas protuberanciales, la porción ventrolateral rostral del bulbo y los núcleos de rafé bulbar; la situación anterior es análoga a la de las proyecciones que van del tallo encefálico y la corteza y que convergen en neuronas somatomotoras de la médula espinal.

La porción ventrolateral rostral del bulbo suele considerarse como el principal origen de estímulos excitadores que llegan a neuronas simpáticas. Además de estas vías directas que llegan a neuronas preganglionares, se conocen muchas regiones cerebrales que comparten actividad de las vías antes mencionadas, incluidas la amígdala, la sustancia gris periacueductal mesencefálica, la porción ventrolateral caudal del bulbo con el núcleo del fascículo solitario y el campo del techo lateral del bulbo; la situación anterior es análoga a la que priva en el control de la función somatomotora por parte de áreas como los ganglios basales del cerebelo. En el capítulo 32 se describe la función de algunas de las regiones cerebrales y también la vía de diversos reflejos para fijar el nivel de actividad de nervios autónomos que se distribuyen en órganos cardiovasculares.

DISFUNCIÓN DEL SISTEMA AUTÓNOMO

Algunos ejemplos de los factores que culminan en disfunción del SNA son las drogas o fármacos, enfermedades neurodegenerativas, traumatismos, cuadros inflamatorios y neoplasias (consúltense los recuadros clínicos 13-1 a 13-4). Los tipos de disfunción varían desde la insuficiencia completa del sistema autónomo hasta la hiperactividad del mismo. Entre los trastornos que se acompañan de insuficiencia del sistema autónomo se encuentran la hipotensión ortostática, síncope neurógeno (respuesta vasovagal), impotencia, vejiga neurógena, dismotilidad del tubo digestivo, insuficiencia sudomotora y el síndrome de Horner. La hiperactividad del sistema autónomo pudiera ser el fundamento de la hipertensión neurógena, arritmias cardiacas, edema pulmonar neurógeno, daño del miocardio, hiperhidrosis, hipertermia e hipotermia.

SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

Este sistema nervioso puede considerarse como la tercera división de SNA; está situado en el interior de la pared del tubo digestivo, desde el esófago hasta el ano. Lo componen dos plexos perfectamente organizados: el primero o **plexo mientérico,** se encuentra entre las capas de fibras longitudinales y circulares de músculo y participa en el control de la motilidad del tubo digestivo. El segundo o **plexo submucoso** se localiza entre el músculo circular y la mucosa del interior del tubo digestivo; capta lo que ocurre en el interior de dicho órgano y regula la corriente sanguínea gastrointestinal y la función de células epiteliales.

El sistema nervioso entérico contiene tantas neuronas como toda la médula espinal. A veces se le ha denominado como "minienCéfalo" porque contiene todos los elementos del sistema nervioso, como son neuronas sensitivas, interneuronas y neuronas motoras. Incluye neuronas sensitivas que inervan receptores de la mucosa que reaccionan a estímulos mecánicos, térmicos, osmóticos y químicos. Las neuronas motoras se encargan de la motilidad, secreción y absorción al actuar en el músculo liso y células secretoras. Las neuronas internunciales (interneuronas) integran la información de las neuronas sensitivas y la retroalimentación a las neuronas motoras entéricas.

Los nervios parasimpáticos y simpáticos conectan el SNC con el sistema nervioso entérico o de manera directa en el tubo digestivo. El sistema nervioso entérico funciona de manera autónoma pero la función digestiva normal necesita de la comunicación entre dicho sistema y el SNC (véase cap. 25).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las neuronas simpáticas preganglionares se localizan en IML de la porción toracolumbar de la médula espinal y establecen proyecciones con neuronas posganglionares en los ganglios paravertebrales o prevertebrales o la médula suprarrenal. Las neuronas parasimpáticas preganglionares están situadas en los núcleos motores de los pares craneales III, VII, IX y X, e IML sacra. Las terminaciones nerviosas posganglionares se localizan en el músculo liso (como vasos sanguíneos, pared intestinal, vejiga), miocardio y glándulas (sudoríparas y salivales).
- La acetilcolina se libera en las terminaciones nerviosas de todas las neuronas preganglionares, las parasimpáticas posganglionares y algunas de las simpáticas posganglionares (glándulas sudoríparas y fibras vasodilatadoras simpáticas). El resto de las neuronas posganglionares simpáticas libera noradrenalina.
- La transmisión ganglionar es resultado de la activación de receptores nicotínicos y la colinérgica posganglionar es mediada por activación de los receptores muscarínicos. La transmisión adrenérgica posganglionar es mediada por la activación de los receptores adrenérgicos α_1, β_1 o β_2, según el órgano efector. Muchos fármacos de uso común ejercen sus acciones terapéuticas al actuar como agonistas o antagonistas a nivel de la sinapsis del sistema autónomo.
- La actividad simpática prepara a la persona para afrontar una situación de suma urgencia mediante aceleración del latido cardiaco, aumento de la presión arterial (riego de órganos vitales) y contrae vasos sanguíneos de la piel (frena la pérdida de sangre en las heridas). La actividad parasimpática se ocupa de los aspectos vegetativos de la vida diaria e induce la digestión y la absorción de alimentos al incrementar la actividad de los músculos intestinales, acrecentar la secreción de jugo gástrico y relajar el esfínter pilórico.
- Las proyecciones directas a las neuronas preganglionares simpáticas en el IML se origina en el núcleo paraventricular hipotalámico, el grupo de neuronas A5 catecolaminérgicas de la protuberancia; la porción ventrolateral dorsal del bulbo y los núcleos del rafé bulbar.
- El sistema nervioso entérico está situado dentro de la pared del tubo digestivo y lo integran el plexo mientérico (control de la motilidad de las vías digestivas) y el plexo submucoso (regula el flujo sanguíneo gastrointestinal y la función de células epiteliales).

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Un varón de 26 años mostró hipertensión después de comenzar a ingerir anfetaminas para estimular su gasto energético y suprimir el apetito. De los fármacos siguientes: ¿cuál cabría esperar que simule los efectos de la intensificación de la descarga simpática en los vasos sanguíneos?

A. Fenilefrina
B. Trimetafán
C. Atropina
D. Reserpina
E. Albuterol.

2. Una mujer de 35 años de edad con diagnóstico de atrofia sistémica múltiple, presenta síntomas que denotan insuficiencia de la actividad nerviosa simpática. De las afirmaciones siguientes respecto al sistema nervioso simpático: ¿cuál es la acertada?
   A. Todos los nervios simpáticos posganglionares liberan noradrenalina desde sus terminaciones
   B. El pericarion de las neuronas simpáticas preganglionares está situado en la columna intermediolateral de las porciones torácica y sacra de la médula espinal
   C. Se necesita la participación del sistema nervioso simpático para sobrevivir
   D. La acetilcolina es liberada de todas las terminaciones nerviosas preganglionares simpáticas
   E. El sistema nervioso simpático ajusta el diámetro pupilar al relajar el músculo constrictor de dicho órgano.
3. Un varón de 45 años consumió setas silvestres que había recogido en el campo temprano en el día. En término de horas inició con náusea, vómito, diarrea, urgencia para la micción, vasodilatación, diaforesis e hipersialorrea. De las afirmaciones siguientes respecto al sistema nervioso parasimpático: ¿cuál es la acertada?
   A. Los nervios parasimpáticos posganglionares liberan acetilcolina para activar los receptores muscarínicos en las glándulas sudoríparas
   B. La actividad nerviosa parasimpática actúa solo en el músculo liso y glándulas
   C. La actividad de nervios parasimpáticos contrae el músculo liso de la pared del tubo digestivo y relaja el esfínter gastrointestinal
   D. La actividad de nervios parasimpáticos contrae el músculo radial en la pupila para permitir la acomodación de la visión cercana
   E. El incremento de la actividad parasimpática acelera la frecuencia cardiaca.
4. ¿Cuál de los siguientes pares de respuestas es la correcta?
   A. Nódulo sinoauricular: Receptores colinérgicos nicotínicos
   B. Ganglios autónomos: Receptores colinérgicos muscarínicos
   C. Músculo liso pilomotor: Receptores adrenérgicos β_2
   D. Vasos de algunos músculos estriados: Receptores colinérgicos muscarínicos
   E. Glándulas sudoríparas: Receptores adrenérgicos α_2.
5. Un varón de 57 años presenta hipertensión intensa; se observa que es consecuencia de un tumor que comprime la superficie del bulbo raquídeo. De las afirmaciones siguientes en relación con los mecanismos que intervienen en el control de la actividad nerviosa simpática: ¿cuál es la acertada?
   A. Los nervios simpáticos preganglionares reciben estímulos inhibidores de la porción ventrolateral rostral del bulbo raquídeo
   B. La fuente principal de estímulos excitadores para los nervios simpáticos preganglionares es el núcleo paraventricular del hipotálamo
   C. La actividad de las neuronas preganglionares simpáticas puede ser afectada por la actividad de neuronas de la amígdala
   D. A diferencia de la actividad de la neuronas δ motoras, las neuronas preganglionares simpáticas no están sometidas a control reflejo significativo alguno
   E. En situaciones de inactividad, el sistema nervioso simpático no está activo y se activa solo durante explosiones de estrés que causa la respuesta de "lucha o huida".
6. Una mujer de 53 años diabética, diagnosticada hace unos años con neuropatía diabética del sistema autónomo. En fecha reciente percibió distensión abdominal y sensación de plenitud después de ingerir solo porciones pequeñas de alimentos, lo cual sugería que la neuropatía había abarcado su sistema nervioso entérico hasta ocasionar gastroparesia. De las afirmaciones siguientes en relación con el sistema nervioso entérico: ¿cuál es la acertada?
   A. El sistema nervioso entérico es una subdivisión del sistema nervioso parasimpático para control de la función del tubo digestivo
   B. El plexo mientérico es un grupo de neuronas motoras situadas dentro de la capa circular de músculo en una zona de las vías gastrointestinales
   C. El plexo submucoso es un grupo de neuronas sensitivas situadas entre el músculo circular y la mucosa del interior del tubo digestivo
   D. Las neuronas que componen el sistema nervioso entérico están situadas solo en el estómago y el intestino
   E. El sistema nervioso entérico actúa en forma independiente de la inervación del sistema autónomo en el tubo digestivo.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Benarroch EE: *Central Autonomic Network. Functional Organization and Clinical Correlations*. Futura Publishing, 1997.

Cheshire WP: Autonomic physiology. In: *Clinical Neurophysiology*, 3rd ed. Oxford University Press, 2009.

Elvin LG, Lindh B, Hokfelt T: The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. Annu Rev Neurosci 1993;16:471.

Jänig W: *The Integrative Action of the Autonomic Nervous System. Neurobiology of Homeostasis*. Cambridge University Press, 2006.

Loewy AD, Spyer KM (editors): *Central Regulation of Autonomic Function*. Oxford University Press, 1990.

Saper CB: The central autonomic nervous system: Conscious visceral perception and autonomic pattern generation. Annu Rev Neurosci 2002;25:433.

Actividad eléctrica del cerebro, estados de sueño-vigilia y ritmos circadianos

CAPÍTULO 14

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los tipos principales de ritmos que conforman el electroencefalograma (EEG).
- Listar los usos clínicos principales del electroencefalograma.
- Resumir las características conductuales y electroencefalográficas de cada una de las etapas del sueño sin movimiento ocular rápido (NREM) y con movimiento ocular rápido (REM), y el mecanismo que explica su generación.
- Describir el patrón de sueño nocturno normal de los adultos y las variaciones en su patrón desde el nacimiento hasta la vejez.
- Describir la interrelación de las neuronas del tronco encefálico que contienen noradrenalina, serotonina, acetilcolina y también GABA e histamina, en la mediación de transiciones entre el sueño y el estado de vigilia.
- Revisar el ritmo circadiano y la función de los núcleos supraquiasmáticos en su regulación.
- Describir la regulación diurna de la síntesis de melatonina a partir de serotonina en la glándula pineal y su secreción a la corriente sanguínea.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las diversas vías sensitivas descritas en los capítulos 8 a 11, transmiten impulsos de órganos sensitivos mediante cadenas de tres o cuatro neuronas a sitios particulares en la corteza cerebral. Los impulsos hacen posible la percepción y la localización de sensaciones individuales. Sin embargo, estas deben procesarse en el cerebro despierto para percibirse. Hay un espectro de estados conductuales que varían desde el sueño profundo al sueño ligero, sueño de movimientos oculares rápidos y dos estados de vigilia: conciencia relajada y conciencia con atención enfocada. Hay patrones leves de actividad eléctrica cerebral que se relacionan con cada uno de estos estados. Las variaciones de retroalimentación dentro de la corteza cerebral y entre el tálamo y la corteza sirven como generadores de esta actividad y posibles determinantes del estado conductual. Es posible despertar al sujeto mediante estimulación sensitiva y por impulsos que ascienden por el centro reticular del mesencéfalo. Muchas de estas actividades tienen fluctuaciones rítmicas con duración cercana a 24 h; es decir, son **circadianos**.

TÁLAMO, CORTEZA CEREBRAL Y FORMACIÓN RETICULAR

NÚCLEOS DEL TÁLAMO

El **tálamo** es una acumulación grande de grupos neuronales en el diencéfalo; participa en las funciones sensitiva, motora y límbica. Toda la información que llega a la corteza se procesa en el tálamo, lo cual dio origen a la denominación de "compuerta" a la corteza cerebral.

El tálamo puede dividirse en núcleos que se proyectan de manera difusa en regiones amplias de la neocorteza y los núcleos que se proyectan en áreas pequeñas específicas de la neocorteza y el sistema límbico. Los núcleos que se proyectan en regiones amplias de la neocorteza son los **núcleos medial e intralaminar**. Los núcleos proyectados hacia áreas específicas incluyen los núcleos de relevo sensitivo específico y núcleos participantes en mecanismos de control eferente.

Los **núcleos de relevo sensitivo específicos** comprenden los cuerpos geniculados medial y lateral, que transmiten impulsos

auditivos y visuales a las cortezas auditiva y visual, y los núcleos posterior lateral ventral (VPL) y posteromedial ventral, que transmiten información somatosensitiva al giro postcentral. Los núcleos ventral anterior y el ventral lateral participan en la función motora; reciben información de los ganglios basales y el cerebelo para proyectarla a la corteza motora. Los núcleos anteriores reciben aferentes de los cuerpos mamilares y envían información a la corteza límbica, donde esta puede participar en la memoria y las emociones. La mayor parte de los núcleos talámicos descritos corresponde a neuronas excitadoras que liberan glutamato. El tálamo también contiene neuronas inhibidoras en el **núcleo talámico reticular**, que liberan ácido aminobutírico γ (GABA) y, a diferencia de las otras neuronas talámicas descritas, sus axones no se dirigen a la corteza. En lugar de eso, estos son interneuronas talámicas y regulan las respuestas de otras neuronas talámicas a la información proveniente de la corteza.

ORGANIZACIÓN CORTICAL

La neocorteza está organizada en seis capas (fig. 14-1). El tipo neuronal más abundante es la **neurona piramidal**, con un extenso árbol dendrítico vertical (figs. 14-1 y 14-2) que puede llegar a la superficie cortical. Sus cuerpos celulares se encuentran en todas las capas corticales, excepto la capa I. Los axones de estas células casi siempre emiten colaterales recurrentes que regresan y forman sinapsis en las porciones superficiales de los árboles dendríticos. Las aferentes de núcleos específicos del tálamo terminan sobre todo en la capa cortical IV, mientras que las aferentes inespecíficas se distribuyen en las capas I a IV. Las neuronas piramidales son las únicas neuronas de proyección de la corteza y son de tipo excitador que liberan **glutamato** en sus terminaciones. Las otras variedades de células corticales comprenden neuronas de circuito local (interneuronas), que se clasificaron según su forma, patrón de proyección y neurotransmisor. Las interneuronas inhibidoras (células "**en canasta**" y células "**en candelero**") liberan ácido aminobutírico γ como neurotransmisor. Las células "en canasta" tienen terminaciones axónicas largas que rodean el cuerpo de las neuronas piramidales; forman la mayoría de las sinapsis inhibidoras en los cuerpos y las dendritas piramidales.

Las células "en candelero" constituyen una fuente poderosa de inhibición de las células piramidales porque tienen terminaciones axónicas que finalizan solo en el segmento inicial del axón de la

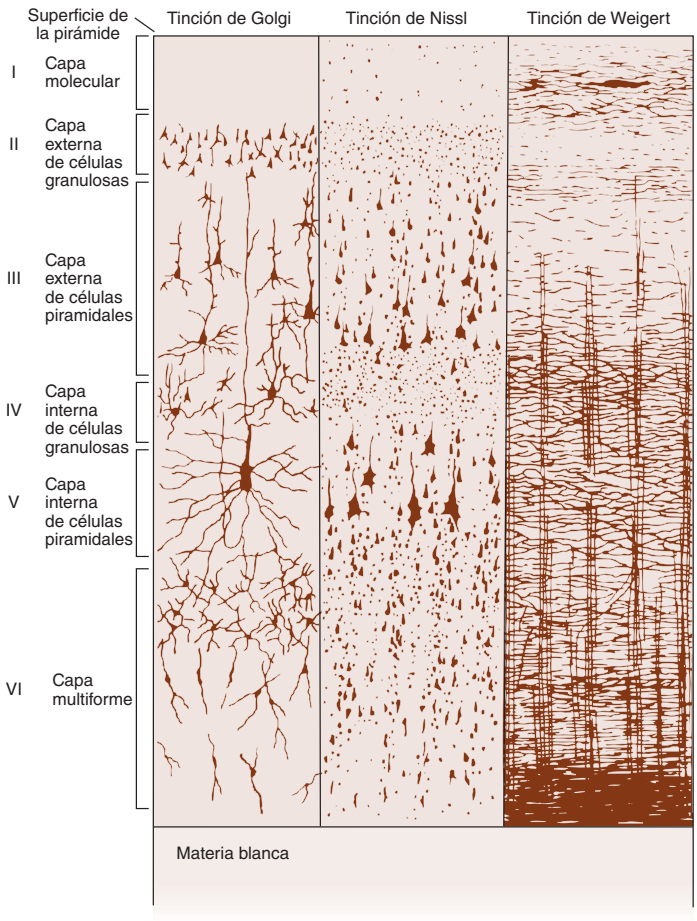


FIGURA 14-1 Estructura de la corteza cerebral. Las capas de la corteza están indicadas por los números. La tinción de Golgi muestra los cuerpos celulares neuronales y las dendritas; la tinción de Nissl deja ver los cuerpos celulares, y la tinción de Weigert para vaina de mielina muestra las fibras nerviosas mielinizadas. (Modificada con permiso de Ranson SW, Clark SL: *The Anatomy of the Nervous System*, 10th ed. St. Louis, MO: Saunders, 1959.)

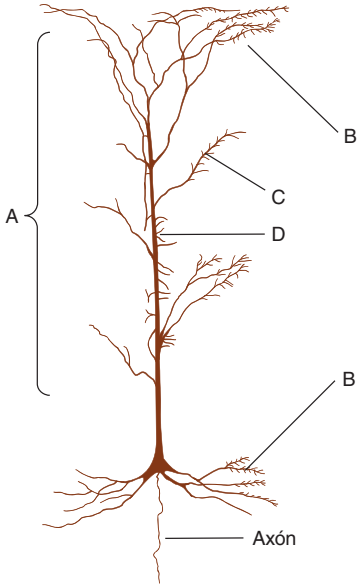


FIGURA 14-2 Célula piramidal neocortical. Se muestra la distribución de las neuronas que terminan en ella. A señala aferentes inespecíficas de la formación reticular y el tálamo; **B** indica colaterales recurrentes de los axones de células piramidales; **C** apunta fibras comisurales de sitios de imagen en espejo en el hemisferio contralateral; **D** señala aferentes específicas de núcleos sensitivos talámicos de relevo. (Basado en Scheibel ME, Scheibel AB: Structural organization of nonspecific thalamic nuclei and their projection toward cortex. Brain Res 1967 Sep; 6(1):60-94.)

célula piramidal. Sus botones terminales forman hileras verticales cortas que parecen candeleros, lo cual explica su nombre. Las **células estrelladas espinosas** son interneuronas excitadoras que descargan glutamato como neurotransmisor. Dichas células se encuentran sobre todo en la capa IV y son un receptor importante de información sensitiva derivada del tálamo; ellas conforman un ejemplo de neurona multipolar con arborizaciones locales dendríticas y axónicas (véase cap. 4).

Además de organizarse en capas, la corteza también lo hace en columnas. Las neuronas dentro de una columna tienen propiedades de respuesta similares, lo cual sugiere que comprenden una red de procesamiento local (p. ej., columnas de orientación y dominancia ocular en la corteza visual).

SISTEMA ACTIVADOR RETICULAR

La **formación reticular**, el centro reticular filogenéticamente más antiguo del encéfalo, ocupa la porción central del bulbo raquídeo y el mesencéfalo alrededor del cuarto ventrículo y el acueducto cerebrales. Esta formación contiene el cuerpo neuronal y fibras de muchos sistemas serotonérgicos, noradrenérgicos y colinérgicos, vías que se señalan en la figura 7-2. La formación reticular también contiene muchas de las áreas que intervienen en la regulación de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la respiración. Dicha estructura interviene de manera importante para determinar el nivel de vigilia, razón por la cual se le ha denominado el **sistema activador reticular** (**RAS, *reticular activating system***) ascendente.

El sistema activador reticular es una vía polisináptica compleja que nace de la formación reticular del tronco encefálico y el hipotálamo, con proyecciones a los núcleos intralaminares y reticulares del tálamo, que a su vez se proyectan de manera difusa e inespecífica a amplias regiones de la corteza, incluyendo las cortezas frontal, temporal, parietal y occipital (fig. 14-3). Las colaterales confluyen en él, no solo desde haces sensitivos ascendentes largos, sino también de los sistemas trigémino, auditivo, visual y olfatorio. La complejidad de la red neuronal y el grado de convergencia en este sistema eliminan la especificidad por modalidad, y la mayoría de las neuronas reticulares se activa con la misma facilidad con distintos estímulos sensitivos. Por tanto, el sistema es **inespecífico**, mientras que las vías sensitivas clásicas son **específicas**, ya que sus fibras se activan solo con un tipo de estimulación sensitiva.

POTENCIALES CORTICALES EVOCADOS

Los fenómenos eléctricos que surgen en la corteza después de la estimulación de un órgano de los sentidos se pueden vigilar en forma seriada por medio de un electrodo de registro. Cuando este se sitúa sobre un área receptora primaria, en lo que se refiere a un sentido particular, aparece una onda positiva de superficie con una latencia de 5 a 12 ms para ser seguida de otra onda pequeña negativa, y como estructura siguiente, una deflexión positiva de mayor magnitud y más duradera, con una latencia de 20 a 80 ms. La primera sucesión o secuencia de ondas positivas-negativas recibe el nombre de **potencial provocado (evocado) primario** y la segunda es la **respuesta secundaria difusa**.

El potencial evocado primario es muy específico en su localización y solo puede observarse donde terminan las vías de un órgano sensitivo particular. La secuencia de onda positiva-negativa registrada en la superficie de la corteza ocurre porque las capas corticales superficiales son positivas en relación con la negatividad inicial, luego relativamente negativa con respecto a la hiperpolarización profunda. A diferencia de la respuesta primaria, la reacción secundaria difusa positiva en la superficie no está muy localizada. Aparece al mismo tiempo en la mayor parte de la corteza y se debe a la actividad en las proyecciones desde la línea media y los núcleos talámicos relacionados.

BASE FISIOLÓGICA DEL ELECTROENCEFALOGRAMA

La actividad eléctrica de fondo del encéfalo en animales no anestesiados se describió por primera vez en el siglo XIX. Después, fue analizada de manera sistemática por Hans Berger un psiquiatra alemán, que introdujo el término **electroencefalograma (EEG)** para referirse al registro de las variaciones en el potencial del cerebro. El electroencefalograma puede registrarse con electrodos en el cuero cabelludo con el cráneo intacto o con electrodos sobre o dentro del cerebro. El término **electrocorticograma (ECoG)** se aplica al registro obtenido con electrodos sobre la superficie pial de la corteza.

El registro del EEG en la piel cabelluda es una medida de la suma de potenciales dendríticos postsinápticos y no de potenciales de acción (fig. 14-4). Las dendritas de las células corticales constituyen un bosque de unidades con orientación similar muy próximas

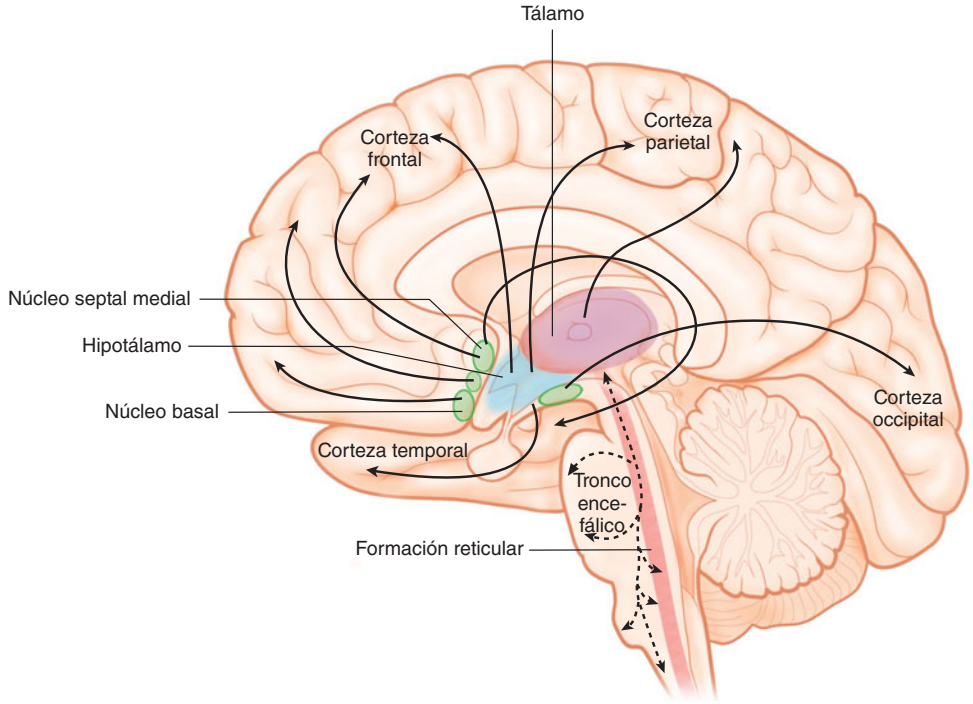


FIGURA 14-3 Corte transversal por la línea media del cerebro de seres humanos, en donde se observa el sistema de activación reticular ascendente en el tronco encefálico con proyecciones a los núcleos intralaminares del tálamo y los estímulos que salen de los núcleos intralaminares a muchas partes de la corteza cerebral. La activación de las áreas señaladas se detecta en las imágenes de tomografía por emisión de positrones cuando la persona pasa de un estado de alerta relajado a otro de una tarea que exige concentrar su atención.

entre ellas, situadas en las capas superficiales de la corteza cerebral (fig. 14-1). Tal vez se generen potenciales propagados en las dendritas. Además, las colaterales axónicas recurrentes terminan en las dendritas en las capas superficiales. Cuando se activan las terminaciones excitadoras e inhibidoras de las dendritas de cada célula, la corriente fluye hacia dentro y fuera de estos vertederos de corriente, así como de fuentes del resto de los procesos dendríticos y el cuerpo celular. Por tanto, la relación célula-dendrita es la de un dipolo en constante cambio. El flujo de corriente en este dipolo produce fluctuaciones de potencial similares a una onda en un conductor de volumen (fig. 14-4). Cuando la suma de la actividad dendrítica es negativa con respecto a la neurona, esta última se halla despolarizada e hiperexcitable; cuando es positiva, la célula está hiperpolarizada y es menos excitable.

CICLO SUEÑO-VIGILIA: RITMOS ALFA (α), BETA (β) Y GAMMA (γ)

En los seres humanos adultos despiertos, pero en reposo con la mente libre y los ojos cerrados, el componente principal del electroencefalograma es un patrón bastante regular de ondas con una frecuencia de 8 a 13 Hz y amplitud de 50 a 100 μV cuando se registran en la piel cabelluda. Este patrón es el **ritmo α** (fig. 14-5). Este es más prominente en los lóbulos parietal y occipital, y se relaciona con niveles bajos de atención. Se ha observado un ritmo similar en

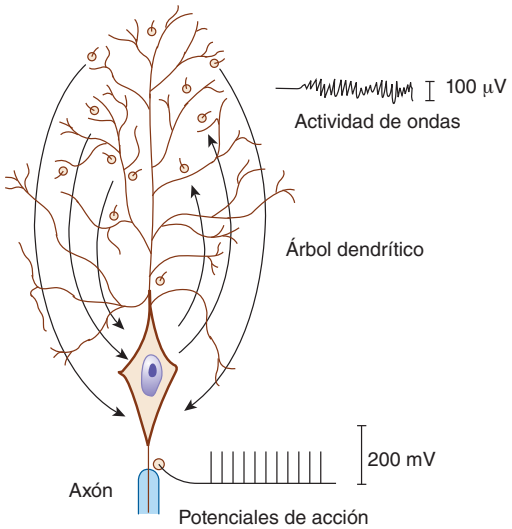


FIGURA 14-4 Comparación diagramática de las respuestas eléctricas del axón y las dendritas de una neurona cortical grande. El flujo de corriente hacia y desde los botones sinápticos de las dendritas produce actividad de ondas, mientras se transmiten potenciales de acción todo o nada por el axón. Si la suma de la actividad dendrítica es negativa en relación con el cuerpo neuronal, la neurona se despolariza; si es positiva, esta quedará hiperpolarizada. Los trazos electroencefalográficos registrados en la piel cabelluda son un espejo de la suma de potenciales dendríticos postsinápticos y no de potenciales de acción.

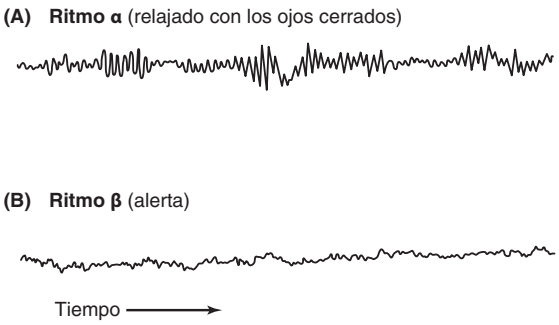


FIGURA 14-5 Registros electroencefalográficos que muestran los ritmos α y β. Cuando se enfoca la atención en algo, el ritmo α de 8 a 13 Hz es sustituido por actividad irregular con voltaje bajo de 13 a 30 Hz, el ritmo β. El fenómeno anterior ha sido denominado bloqueo α, la vigilia o la respuesta de alerta. (Tomada con permiso de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human physiology*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

muchas especies de mamíferos. Existen algunas variaciones menores de una especie a otra, pero en todos los mamíferos el patrón es notoriamente parecido **(recuadro clínico 14-1)**.

Cuando la atención se enfoca en algo, el ritmo α se remplaza por una actividad irregular de voltaje bajo y de 13 a 30 Hz, el **ritmo β** (fig. 14-5). Este fenómeno se llama **bloqueo α** y puede producirse con cualquier forma de estimulación sensitiva o concentración mental, como la solución de problemas matemáticos. Otro término para este fenómeno es **activación cerebral** o **respuesta de alerta**, ya que se relaciona con el estado despierto, de alerta. También se le ha llamado **desincronización,** ya que representa la interrupción de la actividad neural sincronizada evidente necesaria para generar ondas regulares. Sin embargo, la actividad electroencefalográfica rápida observada en el estado de alerta también está sincronizada, aunque a una mayor frecuencia. Por tanto, el término *desincronización* es engañoso. Las **oscilaciones γ** a 30 a 80 Hz a menudo se observan cuando un individuo se encuentra alerta y enfoca su atención en algo. Muchas veces dichas oscilaciones sustituyen la actividad rápida irregular cuando el individuo inicia la acción motora como respuesta al estímulo.

RECUADRO CLÍNICO 14-1

Variaciones en el ritmo α

En los seres humanos, la frecuencia del ritmo electroencefalográfico dominante en reposo varía con la edad. En lactantes hay una actividad rápida parecida a la β, pero el ritmo occipital corresponde a un patrón lento de 0.5 a 2 Hz. Durante la infancia, este último ritmo se acelera y el patrón α adulto aparece de manera gradual en la adolescencia. La frecuencia del ritmo α disminuye con la concentración baja de glucosa, la temperatura corporal baja, las concentraciones reducidas de hormonas glucocorticoides y el aumento de la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial ($PaCO_2$); y se incrementa en situaciones inversas. A veces, se usa la respiración excesiva forzada para disminuir el dióxido de carbono en sangre arterial en la clínica a fin de inducir alteraciones electroencefalográficas latentes. La frecuencia y la magnitud del ritmo α también disminuyen en encefalopatías metabólicas y tóxicas, incluidas las causadas por hiponatremia e hipovitaminosis B_{12}. La frecuencia del ritmo α disminuye durante la intoxicación aguda por **alcohol, anfetaminas, barbitúricos, difenilhidantoinato** y **antipsicóticos.** El **propofol**, un hipnótico/sedante induce un ritmo en EEG que es análogo al ritmo α clásico.

CIRCUITO TALAMOCORTICAL

Se cree que un circuito que vincula la corteza con el tálamo es importante para generar patrones de actividad cerebral en estados de sueño-vigilia. En la **figura 14-6** se ilustran las propiedades de la actividad en dicho circuito talamocortical, que se supone participa en la generación de actividad rítmica. Es posible que la mayor activación de los **conductos de Ca^{2+} tipo T** de bajo umbral en las neuronas talámicas contribuya a la sincronía fisiológica y fisiopatológica en los circuitos talamocorticales. Aunque no se muestran, las neuronas reticulares talámicas inhibidoras son elementos de esta red. El EEG permite observar los patrones característicos de la vigilia, el sueño ligero y el sueño profundo. De igual manera, los registros de las neuronas talámicas y corticales individuales muestran distintos patrones de actividad rítmica. En el estado de vigilia, las redes corticocortical y talamocortical generan actividad rítmica de mayor frecuencia (30-80 Hz, ritmo γ). Este ritmo puede generarse en las células y las redes de la corteza cerebral o dentro de los ciclos talamocorticales. Se ha sugerido que el ritmo γ es un mecanismo para "vincular" la información sensitiva diversa en una sola percepción y acción, pero esta teoría aún es causa de controversia. De hecho, los trastornos en la integridad de este circuito talamocortical y su interacción con otras estructuras cerebrales pueden explicar algunos trastornos neurológicos, incluida la actividad convulsiva.

ETAPAS DEL SUEÑO

Hay dos tipos de sueño: **sueño con movimientos oculares rápidos (REM)** y **sueño no REM (NREM)** o **de ondas lentas**. El primero se llama así por los movimientos oculares característicos que ocurren durante esta etapa del sueño. El segundo se divide en cuatro etapas **(fig. 14-7)**. Una persona que se queda dormida entra primero a la etapa 1, aparece un patrón electroencefalográfico con voltaje bajo y frecuencia mixta. En esta etapa temprana del sueño de ondas lentas, puede verse el **ritmo θ** (4 a 7 Hz). Durante todo el sueño sin movimientos oculares rápidos, se observa alguna actividad del músculo esquelético, pero no hay movimientos oculares. La etapa 2 está marcada por la aparición de ondas sinusoidales llamadas **husos del sueño** (12 a 14 Hz) y ondas bifásicas ocasionales de alto voltaje denominadas **complejos K**. En la etapa 3, de sueño NREM, un **ritmo δ** de gran amplitud (0.5 a 4 Hz) domina las ondas electroencefalográficas.

En la etapa 4 de sueño NREM, se observa la máxima disminución en la velocidad, con ondas grandes. Por tanto, las características del sueño profundo corresponden a un patrón de ondas lentas rítmicas, que indica **sincronización** marcada; a veces esto se llama sueño de ondas lentas. Aunque los ritmos θ y δ son normales durante el sueño, su aparición en la vigilia constituye un signo de disfunción cerebral.

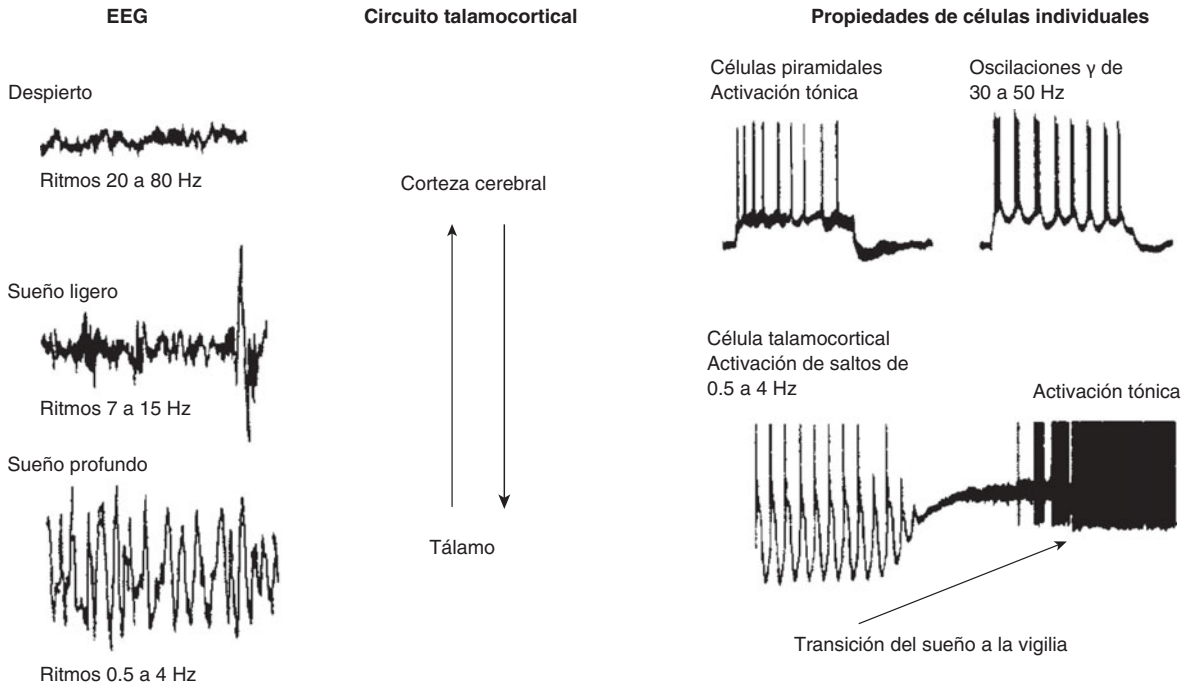


FIGURA 14-6 Correlación entre estados conductuales, EEG y respuestas de célula única en la corteza cerebral y el tálamo. El EEG se caracteriza por oscilaciones de alta frecuencia en el estado de despierto y los ritmos de baja frecuencia durante el sueño. Las neuronas talámicas y corticales también pueden dejar ver patrones diferentes de actividad rítmica. Las neuronas talamocorticales muestran variaciones rítmicas lentas durante el sueño profundo y activan trenes tónicos de potenciales de acción durante la vigilia. La mayoría de las neuronas piramidales de la corteza genera solo trenes tónicos de potenciales de acción, aunque es probable que otras participen en la generación de ritmos de alta frecuencia mediante la activación de brotes rítmicos de espigas. El tálamo y la corteza cerebral están conectados en un ciclo. (Modificada con autorización de McCormick DA: Are thalamocortical rhythms the Rosetta stone of a subset of neurological disorders? Nat Med 1999; Dec; 5(12):1349-1351.)

SUEÑO DE MOVIMIENTOS OCULARES RÁPIDOS (REM)

Las ondas lentas de gran amplitud observadas en el EEG durante el sueño se sustituyen de manera periódica por actividad electroencefalográfica rápida de voltaje bajo parecida a la del estado de alerta, de vigilia y de la etapa 1 del sueño (fig. 14-7). Por tal razón, el sueño REM también se llama **sueño paradójico**. No obstante, el sueño no se interrumpe; de hecho, se eleva el umbral para el despertar mediante estímulos sensitivos y estimulación de la formación reticular. Durante el sueño paradójico, hay movimientos oculares rápidos errantes; por esta razón, también se llama sueño REM. Otra

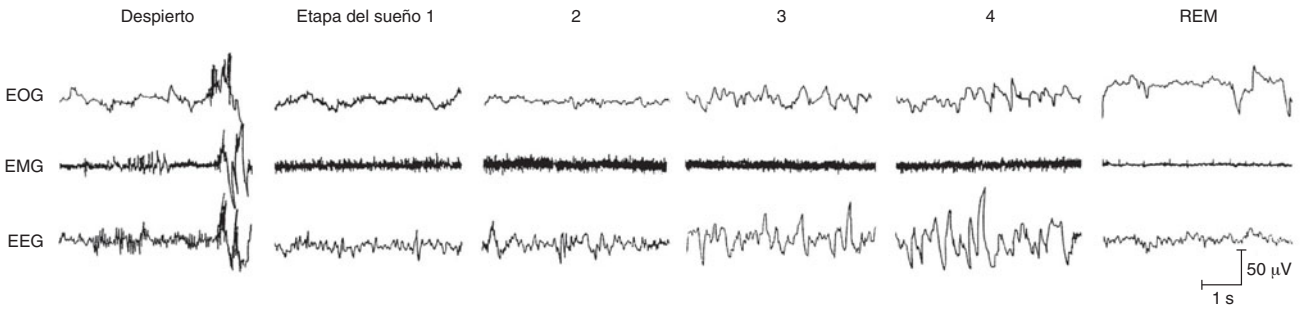


FIGURA 14-7 EEG y actividad muscular durante varias etapas del ciclo sueño-vigilia. El sueño NREM tiene cuatro etapas. La etapa 1 se caracteriza por disminución ligera en la velocidad del EEG. La etapa 2 tiene complejos K de gran amplitud y husos. Las etapas 3 y 4 tienen ondas δ lentas de amplitud alta. El sueño de REM se caracteriza por dichos movimientos, pérdida del tono muscular y un patrón de actividad de baja amplitud y alta frecuencia. La actividad de mayor voltaje en los trazos de EOG durante las etapas 2 y 3 reflejan la actividad electroencefalográfica de gran amplitud en las áreas prefrontales y sin movimientos oculares. EOG, electrooculograma que registra los movimientos oculares; EMG, electromiograma que registra actividad muscular eléctrica. (Reproducida con autorización de Kandel ER. Schwartz JH, Jessell TM [eds.]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.). (Reproducida con autorización de Rechtschaffen A, Kales A: *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System and Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: University of California Brain Information Service, 1968.)

característica de este último es la ocurrencia de grandes potenciales fásicos originados en las neuronas colinérgicas de la protuberancia anular, que pasan con rapidez al cuerpo geniculado lateral, y de allí a la corteza occipital. Se llaman **espigas pontogeniculooccipitales (PGO)**. Durante el sueño REM se reduce mucho el tono de los músculos esqueléticos del cuello.

Aunque antes se pensaba que los sueños solo ocurrían durante el sueño REM, nuevos estudios revelaron que pueden ocurrir en las etapas de sueño REM y NREM. Los sueños que aparecen durante el sueño REM tienden a ser más prolongados, y más visuales y emocionales que los que existen durante el sueño NREM.

Las imágenes con tomografía por emisión de positrones (PET) durante el sueño REM muestran aumento de la actividad en el área pontina, la amígdala y el giro anterior del cíngulo, pero disminución de la actividad en la corteza prefrontal y parietal. La actividad en las áreas de asociación visual aumenta, pero se observa un descenso en la corteza visual primaria. Esto es congruente con el aumento en la emoción y la operación de un sistema neural cerrado, separado de las áreas de actividad cerebral relacionadas con el mundo exterior.

DISTRIBUCIÓN DE LAS ETAPAS DEL SUEÑO

En una noche típica de sueño, un adulto joven entra primero en el sueño no REM, pasa por las etapas 1 y 2, y permanece 70 a 100 min en las etapas 3 y 4. Luego el sueño se hace más ligero y sigue un periodo de sueño REM. Este ciclo se repite a intervalos de unos 90 min durante toda la noche **(fig. 14-8)**. Los ciclos son similares, aunque se pasa menos tiempo en las etapas 3 y 4 del sueño y más en el sueño REM conforme se aproxima la mañana. Por tanto, ocurren cuatro a seis periodos de sueño REM cada noche. El sueño REM ocupa 80% del tiempo total de sueño en los recién nacidos prematuros y 50% en los nacidos de término. En consecuencia, la proporción del sueño REM disminuye rápidamente y alcanza un nivel estable en casi 25%, hasta que vuelve a disminuir a 20%, en el anciano. Los niños tienen más tiempo total de sueño y sueño en etapa 4 que los adultos.

IMPORTANCIA DEL SUEÑO

El sueño ha persistido durante la evolución de los mamíferos y aves; por ello es probable que tenga importancia funcional. De hecho, si se despierta a los seres humanos cada vez que presentan sueño REM, y luego se les permite dormir sin interrupción, pasan mucho más tiempo del normal en sueño REM por algunas noches. No parece que la privación relativamente prolongada de sueño REM tenga efectos psicológicos adversos. Las ratas privadas de sueño durante periodos largos, pierden peso a pesar del aumento del consumo calórico y, al final, mueren. Varios estudios indican que el sueño es necesario para mantener el equilibrio metabólico-calórico, el equilibrio térmico y la función inmunitaria.

En animales de experimentación, el sueño es necesario para aprender y consolidar la memoria. Las sesiones de aprendizaje no mejoran el desempeño hasta que ocurre un periodo de sueño de ondas lentas o de ondas lentas más REM. En el **recuadro clínico 14-2** se describen varios trastornos frecuentes del sueño.

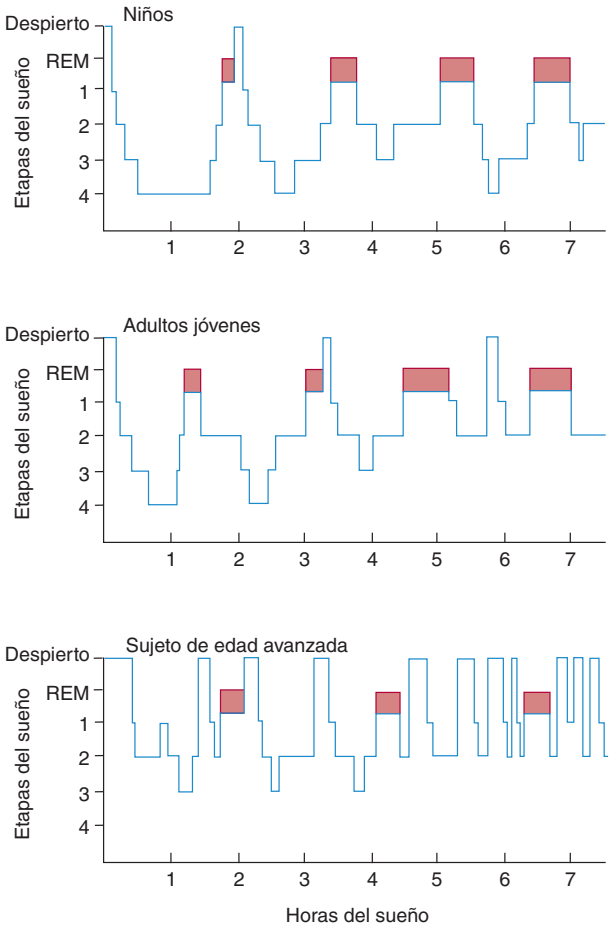


FIGURA 14-8 Ciclos de sueño normal en varias edades. El sueño de REM está indicado por las áreas de color más oscuro. En una noche típica de sueño un adulto joven en primer lugar inicia el sueño NREM, pasa por las etapas 1 y 2 y dura 70 a 100 min en las etapas 3 y 4. Después de ellas el sueño deja de ser profundo y aparece un periodo REM; el ciclo anterior se repite a intervalos de unos 90 minutos durante toda la noche. Los ciclos son similares aunque dura menos el sueño de etapas 3 y 4 y dura más el sueño REM en las primeras horas de la mañana. El sueño REM ocupa la mitad del tiempo total de dormir en recién nacidos, proporción que disminuye rápidamente y alcanza un nivel estable a razón de 25%, en promedio, hasta que disminuye aún más en el anciano. (Reproducida con autorización de Kales AM, Kales JD. Sleep disorders. M Engl J Med, 1974;Feb 28: 290(9):487-499.)

USOS CLÍNICOS DEL EEG

El EEG es útil para localizar procesos patológicos. Cuando hay una acumulación de líquido sobre una parte de la corteza, quizá se amortigüe la actividad de esta área. Este hecho tal vez ayude a diagnosticar y ubicar trastornos, como hematomas subdurales. Las lesiones en la corteza cerebral originan localmente trastornos transitorios en la actividad encefálica, caracterizados por ondas anormales de alto voltaje que se pueden registrar en el EEG. También puede surgir actividad convulsiva por el incremento en la activación de estímulos de neuronas excitadoras (p. ej., liberación de glutamato), o disminución de la activación de neuronas que son inhibidoras (p. ej., liberación de GABA).

RECUADRO CLÍNICO 14-2

Trastornos del sueño

La **narcolepsia** es un trastorno neurológico crónico causado por la incapacidad del cerebro para regular de modo normal los ciclos sueño-vigilia. El individuo afectado experimenta una pérdida súbita del tono muscular voluntario (**cataplejía**), urgencia irresistible para dormir durante el día y quizá episodios breves de parálisis total al principio o al final del sueño. Se caracteriza por inicio súbito del sueño REM, a diferencia del sueño normal que comienza con sueño NREM de ondas lentas. La prevalencia de narcolepsia varía desde 1 en 600 en Japón hasta 1 en 500 000 en Israel; en Estados Unidos, hay un afectado por cada 1 000 personas. La narcolepsia tiene una incidencia familiar muy relacionada con un antígeno clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6 en el locus HLA-DR2 o HLA-DQW1, lo cual implica una susceptibilidad genética a la narcolepsia. Los complejos HLA son genes interrelacionados que regulan el sistema inmunitario. Los cerebros de personas con narcolepsia, comparados con cerebros de gente sana, a menudo contienen menos neuronas productoras de **hipocretina (orexina)** en el hipotálamo. Se cree que el complejo HLA podría aumentar la susceptibilidad a un ataque inmunitario contra estas neuronas, lo cual conduce a su degeneración.

La **apnea del sueño obstructiva (OSA)** es la causa más frecuente de somnolencia diurna por sueño fragmentado por la noche, afecta a 24% de varones y 9% de las mujeres en edad madura en Estados Unidos. La respiración se interrumpe más de 10 s durante episodios frecuentes de obstrucción de la vía respiratoria superior (sobre todo la faringe) por disminución del tono muscular. La apnea causa despertares breves para restablecer el tono de la vía respiratoria superior. La persona con apnea obstructiva del sueño de manera típica comienza a roncar poco después de quedar dormida. Los ronquidos cada vez son más ruidosos hasta que son interrumpidos por un episodio de apnea, para después recomenzar con un ronquido sonoro y jadeo conforme la persona trata de respirar. La OSA no se acompaña de acortamiento del tiempo total del dormir, pero los individuos con tal tipo de apnea pasan un lapso mucho mayor en el sueño NREM de etapa 1 (de un promedio de 10% del sueño total, a 30 a 50%) y también hay un acortamiento extraordinario en el sueño de ondas lentas (etapas 3 y 4 del sueño NREM).

La fisiopatología de la apnea obstructiva del sueño incluye disminución del tono muscular al inicio del sueño y cambio en el impulso respiratorio central.

El **trastorno por movimiento periódico de las extremidades (PLMD)** es una extensión rítmica estereotipada del primer dedo del pie con dorsiflexión del tobillo y la rodilla durante el sueño, las cuales duran entre 0.5 y 10 s y recurren a intervalos de 20 a 90 s. En realidad, los movimientos varían desde el movimiento ligero y continuo del tobillo o los dedos hasta bruscas patadas fuertes y sacudidas de brazos y piernas. Los registros electromiográficos (EMG) muestran brotes de actividad durante las primeras horas del sueño NREM acompañados de signos electroencefalográficos breves de despertar. Tal vez aumente la duración de la etapa 1 del sueño NREM y quizá disminuya la de las etapas 3 y 4 en comparación con testigos de la misma edad. Se informa que el trastorno por movimiento periódico de las extremidades aparece en 5% de las personas entre 30 y 50 años de edad, y aumenta hasta 44% entre los sujetos mayores de 65 años de vida. Este trastorno es similar al **síndrome de las piernas inquietas**, en el cual los individuos tienen una urgencia irresistible de mover las piernas mientras se hallan en reposo durante todo el día.

El **sonambulismo**, la **enuresis nocturna** y los **terrores nocturnos** se conocen como **parasomnias**; estos son trastornos del sueño relacionados con despertares desde el sueño NREM y en el sueño REM. Los episodios de sonambulismo son más frecuentes en niños en comparación con los adultos, y ocurren sobre todo en varones. Pueden durar varios minutos. Los sonámbulos caminan con los ojos abiertos y evitan obstáculos, pero cuando se les despierta no recuerdan los episodios.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La somnolencia diurna excesiva en sujetos con narcolepsia se trata con estimulantes similares a los anfetamínicos que incluyen **modafinilo, metilfenidato**, y **metanfetaminas**. Se utiliza **hidroxibutirato gamma** (**GHB**, ***gamma hydroxybutyrate***) para disminuir la frecuencia de ataques de cataplexia y la incidencia de lapsos de somnolencia diurna. La cataplexia suele tratarse con antidepresivos como **imipramina** y **desipramina**, pero estos no se han aprobado oficialmente en Estados Unidos por la *US Federal Drug Administration* para tal uso. El tratamiento más común de OSA es la **presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP, *continuous positive airflow pressure*)**, sistema que aumenta la presión de las vías respiratorias para evitar su colapso. Con los fármacos por lo común se ha obtenido escaso o nulo beneficio para tratar OSA. Se utilizan para tratar PLMD los fármacos que se usan para combatir la enfermedad de Parkinson, que son los **agonistas dopamínicos**.

TIPOS DE CONVULSIONES

La **epilepsia** es un trastorno en que surgen las convulsiones espontáneas, repetitivas y que a veces son consecuencia de daño cerebral. Las convulsiones representan actividad neuronal anormal altamente sincronizada. La epilepsia es un síndrome con múltiples causas. En algunas modalidades, se observan patrones electroencefalográficos característicos durante las crisis convulsivas. Sin embargo, entre estas últimas con frecuencia es difícil demostrar alguna alteración. Las crisis convulsivas se clasifican en **parciales (focales)** y **generalizadas.**

Las crisis convulsivas parciales se originan en un grupo pequeño de neuronas y quizá sean resultado de una lesión cefálica, infección cerebral, apoplejía o tumor, pero muchas veces se desconoce la causa. Los síntomas dependen del foco convulsivo. Se dividen en **crisis convulsivas parciales simples** (sin pérdida de la conciencia) y **crisis convulsivas parciales complejas** (con alteración del estado de conciencia). Un ejemplo de una convulsión parcial son las sacudidas localizadas en una mano que progresan a movimientos clónicos de todo el brazo. Casi siempre hay un **aura** que precede al inicio de una crisis convulsiva parcial e incluye sensaciones anómalas. El periodo

después de una convulsión hasta que se recupera la función neurológica normal se llama **periodo posictal.**

Las crisis convulsivas generalizadas se relacionan con actividad eléctrica difundida que afecta ambos hemisferios al mismo tiempo.

Estas, además se subdividen en categorías **convulsivas** y **no convulsivas**, según la presencia de movimientos tónicos o clónicos. Las **crisis convulsivas de ausencia** (antes llamadas crisis convulsivas de pequeño mal) corresponden a una de las presentaciones de crisis convulsivas generalizadas no convulsivas caracterizadas por la pérdida momentánea del estado de conciencia. Se relacionan con dobletes (3/s), cada uno formado por una espiga típica y una onda redondeada, que duran cerca de 10 s (fig. 14-9). No se acompañan de aura ni periodo posictal. Estas espigas y ondas posiblemente son generadas por los conductos de Ca^{2+} de tipo T de bajo umbral en neuronas talámicas.

La crisis convulsiva generalizada más frecuente es la **crisis convulsiva tónico-clónica** (antes llamada convulsión de gran mal). Se presenta con inicio súbito de contracción de los músculos de las extremidades (**fase tónica**) que dura alrededor de 30 s, seguida de una fase clónica con sacudidas simétricas de las extremidades como resultado de la contracción y la relajación alternadas (**fase clónica**); dura 1 a 2 min. Durante la fase tónica, se observa actividad electroencefalográfica rápida. Al momento de cada sacudida clónica hay ondas lentas, cada una precedida por una espiga. Se observan ondas lentas por algún tiempo después de un episodio.

La investigación reciente proporciona información sobre la posible participación de la liberación de glutamato desde los astrocitos en la fisiopatología de la epilepsia. También hay evidencia que apoya la idea de la reorganización de los astrocitos, junto con la generación de dendritas y la formación de nuevas sinapsis, lo cual establece la base estructural para la excitación recurrente del cerebro epiléptico. En el recuadro clínico 14-3, se presenta información sobre la función de las mutaciones genéticas en algunas modalidades de epilepsia.

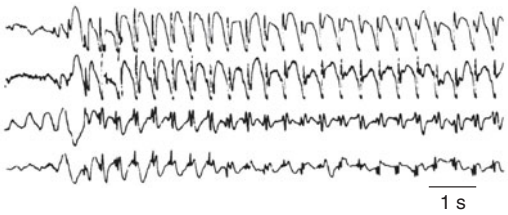


FIGURA 14-9 Crisis convulsivas de ausencia. Registro de cuatro derivaciones electroencefalográficas de un niño de seis años de edad que tuvo una de sus "crisis en blanco" durante el registro, en la cual perdió conciencia de su ambiente y parpadeó. Las crisis de ausencia se acompañan de "dobletes" de 3/segundos y cada una consiste en un perfil típico de actividad en espiga y onda que dura unos 10 s. El tiempo está indicado por la línea de calibración horizontal. (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations,* 25th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2003.)

TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES

Solo 66% de personas que presenta actividad convulsiva mejora con la farmacoterapia. Algunas reaccionan a intervenciones quirúrgicas

RECUADRO CLÍNICO 14-3

Mutaciones genéticas y epilepsia

La epilepsia no tiene tendencias geográficas, raciales, de género o sociales. Puede presentarse a cualquier edad, pero se diagnostica más a menudo en la lactancia, la infancia, la adolescencia y la vejez. Ocupa el segundo lugar en frecuencia entre los trastornos neurológicos, después de la apoplejía. Según la Organización Mundial de la Salud, se calcula que 50 millones de personas en todo el mundo (8.2 por cada 1 000 individuos) presenta crisis convulsivas epilépticas. La prevalencia en países en vías de desarrollo (como Colombia, Ecuador, India, Liberia, Nigeria, Panamá, República Unida de Tanzania y Venezuela) es mayor de 10 por cada 1 000. Muchas personas afectadas experimentan crisis convulsivas no provocadas, por ninguna razón aparente y sin otras alteraciones neurológicas. Estos casos se denominan **epilepsia idiopática** y se asume que son de origen genético. Las mutaciones en los conductos de potasio, sodio y cloro activados por voltaje se han vinculado con algunas modalidades de epilepsia idiopática. Los conductos iónicos mutados causan aumento de la excitabilidad por varios mecanismos patógenos. En fecha reciente, los científicos identificaron al gen mutado generador del desarrollo de la **epilepsia infantil de ausencia (CAE).** Se encontró que varios pacientes con este padecimiento tienen mutaciones en el gen de una subunidad del receptor para ácido aminobutírico γ llamado **GABRB3.** Además, ya se identificaron **mutaciones SCN1A** y **SCN1B** en una modalidad hereditaria de epilepsia llamada **epilepsia generalizada con episodios febriles.** SCN1A y SCN1B son genes de la subunidad del conducto para sodio que poseen expresión amplia en el sistema nervioso. Se sospecha la presencia de mutaciones SCN1A en varias modalidades de epilepsia.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Se conocen tres mecanismos generales de acción de los anticonvulsivos nuevos y los antiguos: incrementar la neurotransmisión inhibidora (aumentar la liberación de GABA); disminuir la neurotransmisión excitadora (aminorar la liberación de ácido glutámico), o alterar la conductancia iónica. La **gabapentina** es un análogo de GABA que actúa al disminuir la entrada de calcio en las neuronas y con ello disminuir la liberación de ácido glutámico; se utiliza para tratar convulsiones generalizadas. El **topiramato** antagoniza los conductos de sodio regulados por voltaje, vinculados con los receptores de glutamato, y potencia el efecto inhibidor de GABA; también se utiliza para tratar las convulsiones generalizadas. La **etosuximida** disminuye las corrientes de calcio de tipo T de bajo umbral en las neuronas talámicas, por lo que es eficaz en particular para el tratamiento de las crisis de ausencia. El **ácido valproico** y el **difenilhidantoinato** bloquean las descargas de alta frecuencia de neuronas al actuar en los conductos de Na^+ regulados por voltaje para disminuir la liberación de glutamato.

(como las que se practican para corregir la epilepsia del lóbulo temporal), en tanto que otras mejoran con la estimulación del nervio neumogástrico (p. ej., quienes presentan convulsiones parciales). Antes del decenio de 1990 los fármacos que se utilizaban con mayor frecuencia para tratar convulsiones (**anticonvulsivos)** incluían difenilhidantoinato, valproato y barbitúricos. Ahora se dispone de fármacos nuevos, pero como ocurre con los más antiguos, son paliativos y no curativos. El recuadro clínico 14-3 señala los mecanismos de acción de algunos de los fármacos utilizados para tratar las convulsiones.

RITMOS CIRCADIANOS Y CICLO SUEÑO-VIGILIA

RITMOS CIRCADIANOS

La mayor parte, si no es que todas, de las células de plantas y animales tiene fluctuaciones rítmicas en su función con un ciclo circadiano. En situaciones normales se encauzan, o sea, se sincronizan con el ciclo día-noche del entorno. Si no lo hacen, se desfasan cada vez más del ciclo luz-oscuridad porque sus ciclos son mayores o menores de 24 h. En la mayor parte de los casos, el proceso de encauzamiento depende de los **núcleos supraquiasmáticos (SCN)** situados a ambos lados por arriba del quiasma óptico **(fig. 14-10)**. Estos núcleos reciben información sobre el ciclo luz-oscuridad por una vía neural especial, las **fibras retinohipotalámicas**. Las eferentes de los núcleos supraquiasmáticos emiten señales neurales y humorales, los cuales encauzan gran variedad de ritmos circadianos bien conocidos, incluido el ciclo de sueño-vigilia y la secreción de la hormona pineal melatonina.

La evidencia sugiere que los núcleos supraquiasmáticos tienen dos picos de actividad circadiana. Tal vez esto se relacione con la observación de que la exposición a la luz brillante puede avanzar, retrasar o no tener efecto en el ciclo sueño-vigilia de los seres humanos según la hora del día en que se experimente. Durante el tiempo diurno usual, aquélla no genera efecto, pero justo después de oscurecer, retrasa el inicio del periodo de sueño y, antes del amanecer, acelera el inicio del siguiente periodo de sueño. Las inyecciones de melatonina producen efectos similares. En animales de experimentación, la exposición a la luz activa genes inmediatos-tempranos en los núcleos supraquiasmáticos, pero solo en periodos del ciclo circadiano cuando la luz es capaz de influir en el encauzamiento. La estimulación durante el día es ineficaz. En el **recuadro clínico 14-4** se describen los trastornos del ritmo circadiano que alteran el estado de sueño y vigilia.

MECANISMOS NEUROQUÍMICOS QUE FOMENTAN EL SUEÑO Y EL DESPERTAR

Las transiciones entre el sueño y la vigilia manifiestan un ritmo circadiano que perdura en promedio 6 a 8 h de sueño y 16-18 h de vigilia. Los núcleos del tronco encefálico y el hipotálamo son cruciales para las transiciones entre dichos estados de conciencia. Un estudio clásico de Moruzzi y Magoun, en 1949, mostró que la estimulación de alta frecuencia en la formación reticular del mesencéfalo (sistema activador reticular) produce la respuesta de alerta en el EEG y despierta al animal dormido. El daño en esa área causa un estado comatoso. La estimulación eléctrica de la parte posterior del hipotálamo también induce un despertar similar al causado con estimulación del mesencéfalo, mientras la estimulación eléctrica de la parte anterior del hipotálamo y la región adyacente basal del prosencéfalo induce el sueño.

Como ya se describió, el sistema activador reticular del tronco encefálico está compuesto por varios grupos de neuronas liberadoras de noradrenalina, serotonina y acetilcolina. Los sitios y las amplias proyecciones de dichas poblaciones neuronales se incluyen en la figura 7-2. En el caso de las neuronas prosencefálicas que intervienen en el control de los ciclos de sueño-vigilia las **neuronas preópticas** en el hipotálamo liberan **GABA** y las **neuronas hipotalámicas posteriores** liberan **histamina**. También las neuronas hipotalámicas producen **orexina**, que al parecer es importante para generar los cambios entre el sueño y la vigilia.

Una teoría basada en las transiciones del sueño a la vigilia involucra la alternancia de la actividad recíproca de distintos grupos de neuronas del sistema activador reticular. En este modelo **(fig. 14-11)**, la vigilia y el sueño REM se encuentran en extremos opuestos. Cuando domina la actividad de las neuronas que contienen noradrenalina y serotonina (locus coeruleus y núcleos del rafé), hay menor nivel de actividad en las neuronas que contienen acetilcolina en la formación reticular pontina. Este patrón de acción contribuye a la aparición del estado de vigilia. Lo inverso a este patrón conduce al sueño REM. Cuando hay un equilibrio más uniforme en la actividad de las neuronas aminérgicas y colinérgicas, se presenta el sueño sin REM. La orexina liberada por las neuronas hipotalámicas pueden regular los cambios de actividad de las neuronas mencionadas del tronco encefálico.

Además, el aumento en la liberación de ácido aminobutírico γ y la disminución en la liberación de histamina incrementan la probabilidad de sueño no REM por desactivación del tálamo y la corteza.

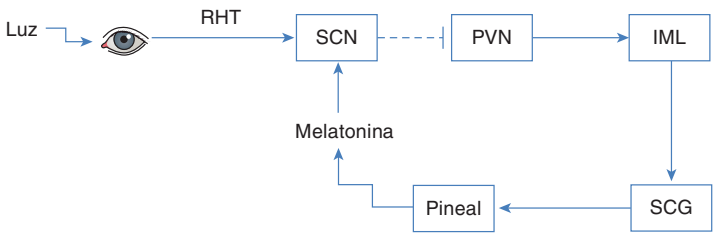


FIGURA 14-10 Secreción de melatonina. La actividad cíclica del núcleo supraquiasmático (SCN) establece un ritmo circadiano para la liberación de melatonina. Este ritmo se sincroniza con los ciclos de luz y oscuridad a través de las neuronas de la retina. Las señales lumínicas se transmiten por las fibras retinohipotalámicas (RHT) hasta el SCN. Las neuronas gabérgicas del SCN inhiben a las neuronas del núcleo paraventricular hipotalámico (PVN), lo que reduce la actividad de las neuronas preganglionares simpáticas del núcleo intermediolateral espinal (IML). Estas neuronas preganglionares simpáticas se conectan con las neuronas posganglionares del ganglio cervical superior (SCG), que regulan la liberación de melatonina de la glándula pineal.

RECUADRO CLÍNICO 14-4

Insomnio y perturbaciones del ritmo circadiano, propias del estado de sueño-vigilia

El **insomnio** se define como la dificultad para conciliar el sueño, perpetuarlo o para los dos fines, varias veces por semana. En promedio, 30% de los adultos señalan tener episodios de insomnio, y más de la mitad de sujetos de 65 años o mayores tienen problemas con el dormir. Las personas con episodios persistentes de insomnio tienen mayor predisposición a sufrir accidentes. Su eficacia laboral disminuye y la calidad de vida en forma global es más insatisfactoria. Junto con el insomnio suele aparecer **depresión** y los dos cuadros muestran anomalías de la regulación por parte del **factor liberador de corticotropina**.

Se conocen dos grandes tipos del trastorno del dormir que se acompañan de perturbación del ritmo circadiano; son los **trastornos transitorios** (como el desfase horario, las alteraciones del ciclo de sueño por cambios en los turnos de trabajo y enfermedades) y los **trastornos crónicos (síndrome de retraso o avance de la fase del dormir**). Las personas con el síndrome de fase retrasada del sueño tienen incapacidad para dormirse en las noches y despertarse por la mañana. Sin embargo, el tiempo total del dormir es normal. Los individuos con el síndrome de fase avanzada siempre se quedan dormidos en las primeras horas de la noche y se despiertan en las primeras horas de la mañana; tal situación se observa más bien en los ancianos e individuos con depresión.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La **fototerapia** es eficaz para tratar a personas con trastornos en sus ciclos circadianos. Se puede utilizar la **melatonina** para combatir el desfase horario y el insomnio en ancianos. El **ramelteon** es una agonista del receptor melatonínico MT_1 y MT_2 que es más eficaz que la melatonina para combatir el insomnio**.** El **zolpidem** es un ejemplo de sedante-hipnótico que lentifica la actividad cerebral para inducir el comienzo del sueño. Además de tratar la somnolencia diurna en la narcolepsia, se ha utilizado el **modafinilo** con buenos resultados en el tratamiento de la somnolencia diurna causada por cambios en los turnos laborales y tal vez para combatir el síndrome del trastorno tardío del sueño.

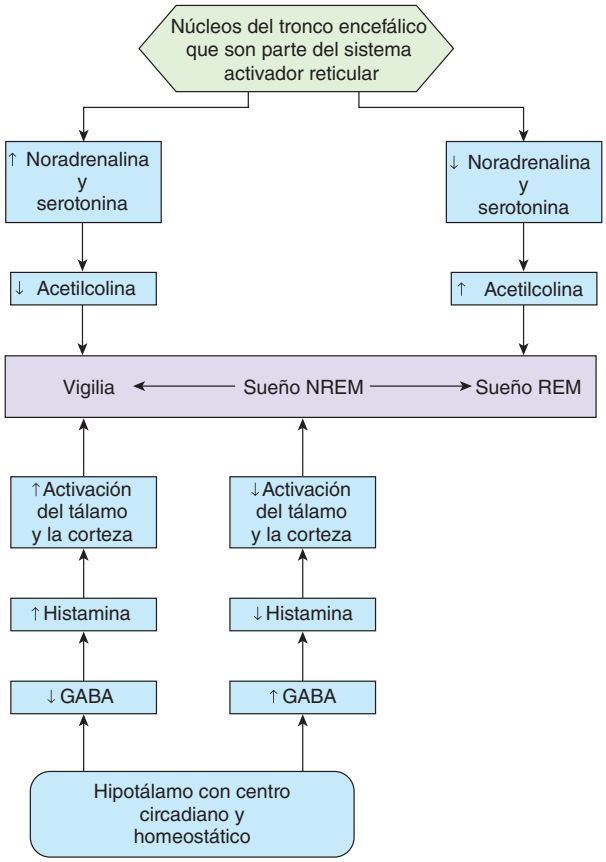


FIGURA 14-11 Un modelo de la forma en que pueden influir la actividad alternante del tronco encefálico y las neuronas hipotalámicas en los distintos estados de conciencia. En el modelo presente, están en extremos contrarios el estado de vigilia y el sueño REM. Cuando predomina la actividad de las neuronas que contienen noradrenalina y serotonina (locus coeruleus y núcleos del rafé) disminuye el nivel de actividad en las neuronas que contienen acetilcolina en la formación reticular protuberancial, lo cual causa despertamiento. La situación contraria de tal perfil ocasiona sueño REM. Un equilibrio todavía más uniforme en la actividad de los grupos de neuronas se acompaña del sueño NREM. El aumento en el nivel de GABA y la disminución en el de histamina inducen el sueño NREM al desactivar el tálamo y la corteza. El sujeto recupera el estado de alerta cuando disminuye GABA y se libera histamina. (Tomado con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human physiology*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

La vigilia se produce cuando se reduce la liberación de ácido aminobutírico γ y aumenta la de histamina.

MELATONINA Y ESTADO DE SUEÑO-VIGILIA

Además de los mecanismos neuroquímicos descritos antes, que fomentan los cambios en el estado sueño-vigilia, la descarga de **melatonina** de la **glándula pineal**, cuya vascularización es abundante, participa en los mecanismos del sueño (fig. 14-12). Dicha glándula surge del techo del tercer ventrículo en el diencéfalo y está encapsulada por las meninges. El estroma pineal contiene células gliales y pinealocitos con características indicadoras de función secretora. Como otras glándulas endocrinas, posee capilares fenestrados muy permeables. En lactantes, la glándula pineal es grande y las células tienden a hallarse dispuestas en alvéolos. Su involución inicia antes de la pubertad y empiezan a aparecer pequeñas concreciones de fosfato y carbonato de calcio (**arena pineal**) en el tejido. Como las concreciones son opacas, la glándula pineal a menudo es visible en las radiografías craneales de los adultos. El desplazamiento de esta glándula calcificada de su posición normal indica la presencia de alguna lesión que ocupa espacio, como un tumor cerebral.

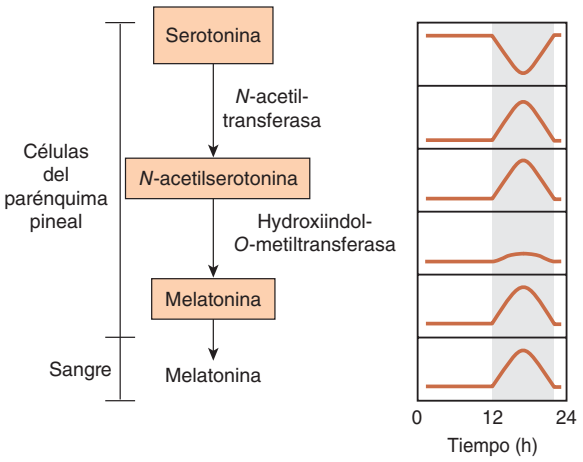


FIGURA 14-12 Ritmos diurnos de los compuestos implicados en la síntesis de melatonina en la glándula pineal. La melatonina y las enzimas encargadas de su síntesis a partir de serotonina, se encuentran en los pinealocitos; la melatonina se secreta a la corriente sanguínea. La síntesis y la secreción de melatonina aumentan durante el periodo de oscuridad (área sombreada) y se mantienen bajas durante el periodo de luz.

La melatonina y las enzimas que la sintetizan a partir de serotonina por N-acetilación y O-metilación, se encuentran en los pinealocitos de la glándula que descargan la hormona en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (fig. 14-12). Se han detectado dos receptores de melatonina (MT_1 y MT_2) en neuronas del SCN; ambos son receptores acoplados a la proteína G y receptores MT_1 que inhiben la adenilil ciclasa y causan somnolencia. Los receptores MT_2 estimulan la hidrólisis de fosfoinositida y pueden intervenir en la sincronización del ciclo luz-oscuridad.

Tal vez el cambio diurno en la secreción de melatonina funcione como señal temporal para coordinar los fenómenos con el ciclo luz-oscuridad del ambiente. La síntesis y la secreción de melatonina aumentan durante el periodo de oscuridad del día y se conservan en valores bajos durante las horas iluminadas del día (fig. 14-12). Esta variación diurna en la secreción se produce gracias a la noradrenalina secretada por nervios simpáticos posganglionares, los cuales inervan la glándula pineal (fig. 14-10). La noradrenalina actúa sobre todo mediante los receptores adrenérgicos β para aumentar el cAMP intracelular, que causa aumento marcado en la actividad de la *N*-acetiltransferasa. Esto aumenta la síntesis y la secreción de melatonina. La melatonina circulante se metaboliza pronto en el hígado por 6-hidroxilación seguida de conjugación y más de 90% de la melatonina aparecida en la orina, está en forma de conjugados 6-hidroximelatonina y 6-sulfatoximelatonina. Se desconoce la vía por la cual el cerebro metaboliza la melatonina, pero tal vez involucre la división del núcleo indol.

Esta descarga de los nervios simpáticos hacia la glándula pineal está vinculada con el ciclo de luz y oscuridad ambiental a través de las fibras nerviosas retinohipotalámicas que llegan al SCN (fig. 14-10). Las neuronas gabérgicas del SCN inhiben las neuronas del núcleo paraventricular hipotalámico. Desde el hipotálamo, las vías descendentes convergen en las neuronas simpáticas preganglionares, las cuales a su vez inervan al ganglio cervical superior, el sitio de origen de las neuronas posganglionares en la glándula pineal.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los principales ritmos en el EEG son las oscilaciones α (8 a 13 Hz), β (13 a 30 Hz), θ (4 a 7 Hz), δ (0.5 a 4 Hz) y γ (30 a 80 Hz).
- El EEG tiene cierto valor para localizar procesos patológicos y es útil en la caracterización de distintos tipos de convulsiones.
- Durante todo el sueño no REM, hay alguna actividad del músculo esquelético. Es posible observar un ritmo θ durante la etapa 1 del sueño. La etapa 2 está marcada por la aparición de husos del sueño y complejos K ocasionales. En la etapa 3, domina el ritmo δ. La disminución máxima de la velocidad surge en la etapa 4 con las ondas lentas. El sueño REM se caracteriza por actividad electroencefalográfica de bajo voltaje y alta frecuencia, además de movimientos oculares errantes rápidos.
- Un adulto típico casi siempre pasa por las etapas 1 y 2, y luego permanece 70 a 100 min en las etapas 3 y 4. Después el sueño se hace más ligero y aparece un periodo de sueño REM. Este ciclo se repite a intervalos de 90 min durante toda la noche. El sueño de REM ocupa 50% del tiempo total de sueño en los recién nacidos a término; esta proporción disminuye con rapidez y se estabiliza en cerca de 25% hasta reducirse más en la vejez.
- Tal vez las transiciones de sueño a vigilia impliquen actividad recíproca alternante de distintos grupos de neuronas del sistema activador reticular. Cuando domina la acción de las neuronas que contienen noradrenalina y serotonina, disminuye la actividad de las que contienen acetilcolina, lo cual conduce a la aparición de la vigilia. El patrón inverso lleva al sueño REM. Además, la vigilia disminuye la liberación de ácido aminobutírico γ y aumenta la de histamina.
- El encauzamiento de procesos biológicos con el ciclo de luz-oscuridad está regulado por los núcleos supraquiasmáticos.
- El cambio diurno en la secreción de melatonina a partir de serotonina en la glándula pineal podría funcionar como señal temporal para coordinar los fenómenos con el ciclo de luz-oscuridad, incluido el ciclo de sueño y vigilia.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. En un adulto alerta y saludable, sentado con los ojos cerrados, el ritmo electroencefalográfico dominante observado con los electrodos sobre los lóbulos occipitales es:
   A. δ (0.5 a 4 Hz)
   B. θ (4 a 7 Hz)
   C. α (8 a 13 Hz)
   D. β (18 a 30 Hz)
   E. actividad rápida, irregular, de bajo voltaje.
2. Varón de 35 años que permaneció la noche en una clínica del sueño para establecer si tenía apnea del sueño obstructiva. Los estudios indicaron que el sueño NREM comprendió cerca de 30% de su tiempo total del dormir. De los siguientes patrones de cambios en los neurotransmisores o neuromoduladores centrales: ¿cuáles están vinculados con la transición de NREM al estado de vigilia?
   A. Disminución en los niveles de noradrenalina, incremento en los de serotonina, aumento en los de acetilcolina, disminución en los de histamina y disminución en los de GABA
   B. Disminución en los niveles de noradrenalina e histamina; aumento en los de serotonina, acetilcolina y en los de GABA

C. Disminución de las concentraciones de noradrenalina, serotonina y acetilcolina; aumento en los de histamina y en los de GABA
D. Incremento en los niveles de noradrenalina, serotonina e histamina; disminución en los de acetilcolina y en los de GABA
E. Se observa aumento en los niveles de noradrenalina e histamina; disminución en los de serotonina, acetilcolina y en los de GABA.

3. Un ritmo γ (30 a 80 Hz):
   A. es característico de actividad convulsiva
   B. se observa en un individuo despierto, pero no enfocado en algo
   C. puede ser un mecanismo para vincular la información sensitiva en una sola percepción y acción
   D. es independiente de los circuitos talamocorticales
   E. se genera en el hipocampo.
4. Una mujer de 67 años de edad en los últimos meses presentó dificultad para conciliar el sueño, conservarlo o en ambos fenómenos, varias veces por semana. Un amigo le sugirió que ingiriera melatonina para regular sus ciclos de sueño-vigilia. Muy probablemente la secreción de melatonina no aumenta a causa de:
   A. estimulación de los ganglios cervicales superiores
   B. goteo intravenoso de triptófano
   C. goteo intravenoso de epinefrina
   D. estimulación de nervio óptico
   E. inducción de la hidroxiindol-O-metiltransferasa de la glándula pineal.
5. Se diagnosticó a un niño de 10 años de edad con epilepsia con crisis de ausencia en la infancia. En su EEG se advirtieron descargas sincrónicas bilaterales, simétricas de 3 Hz de espigas y ondas. Las crisis de ausencia:
   A. constituyen una forma de actividad convulsiva generalizada sin convulsiones que se acompaña de inconsciencia momentánea
   B. son una forma de las convulsiones parciales complejas que se acompañan de pérdida momentánea del estado de conciencia
   C. son una forma de epilepsia generalizada no convulsiva sin pérdida del estado de conciencia
   D. son una forma de convulsiones parciales simples sin pérdida del estado de conciencia
   E. son una forma de actividad convulsiva generalizada que se acompaña de pérdida momentánea del estado de conciencia.
6. Un profesor de 57 años en la escuela de medicina presentó innumerables episodios de pérdida súbita del tono muscular y una urgencia irresistible para dormir a la mitad de la tarde. Se diagnosticó con narcolepsia, que se caracteriza por:
   A. sueño NREM de comienzo repentino
   B. incidencia familiar que se acompaña del antígeno de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad
   C. depender de la presencia de un número excesivo de neuronas traductoras de orexina en el hipotálamo
   D. tratarse de manera eficaz a veces con agonistas del receptor dopamínico
   E. ser causa más frecuente de somnolencia diurna.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Blackman S: *Consciousness: An Introduction*. Oxford University Press, 2004.
Feely M: Drug treatment of epilepsy. Br Med J 1999;318:106.
McCormick DA, Contreras D: Of the cellular and network bases of epileptic seizures. Annu Rev Physiol 2001;63:815.
Merica H, Fortune RD: State transitions between wake and sleep, and within the ultradian cycle, with focus on the link to neuronal activity. Sleep Med Rev 2004;8:473.
Oberheim NA, Tian GF, Han X, *et al.*: Loss of astrocytic domain organization in the epileptic brain. J Neurosci 2008;28:3264.
Sakurai T: The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. Nat Rev Neurosci 2007;8:171.
Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scrammell TE: Sleep state switching. Neuron 2010;68:1023.
Shaw JC (editor): *The Brain's Alpha Rhythms and the Mind*. Elsevier, 2003.
Siegel JM: Narcolepsy. Sci Am 2000;282:76.
Stafstrom CE: Epilepsy: A review of selected clinical syndromes and advances in basic science. J Cereb Blood Flow Metab 2006;26:983.
Steinlein O: Genetic mechanisms that underlie epilepsy. Nat Rev Neurosci 2004;5:400.
Steriade M, McCarley RW: *Brain Stem Control of Wakefulness and Sleep*. Plenum, 1990.
Steriade M, Paré D: *Gating in Cerebral Networks*. Cambridge University Press, 2007.
Thorpy M (editor): *Handbook of Sleep Disorders*. Marcel Dekker, 1990.

CAPÍTULO 15

Aprendizaje, memoria, lenguaje y habla

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los tipos de memoria.
- Identificar las partes del cerebro que intervienen en el procesamiento y almacenamiento de la memoria.
- Definir: plasticidad sináptica, potenciación a largo plazo (LTP), depresión a largo plazo (LTD), habituación y sensibilización, y sus funciones en el aprendizaje y la memoria.
- Describir las anomalías de la estructura y la función del cerebro, observadas en la enfermedad de Alzheimer.
- Definir los términos: hemisferio categórico y representacional, así como resumir las diferencias entre ambas estructuras.
- Señalar las diferencias entre afasia fluida y no fluida, y explicar cada tipo con base en su fisiopatología.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo y la amplia disponibilidad de técnicas, como **tomografía por emisión de positrones (PET); imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI), tomografía computarizada (CT)** y otras más han revolucionado los conocimientos de la función cerebral de los seres humanos. La tomografía por emisión de positrones suele utilizarse para medir el metabolismo local de la glucosa, que es proporcional a la actividad nerviosa, y las imágenes por resonancia magnética funcional son útiles para medir las cantidades de sangre oxigenada presentes en un punto particular. Dichas técnicas permiten conocer el nivel de actividad de diversas zonas cerebrales en personas sanas y totalmente intactas, y en aquellas con enfermedades o lesiones cerebrales diversas **(recuadro clínico 15-1)**. Se han utilizado para estudiar no solo las respuestas simples sino también aspectos complejos de funciones como aprendizaje, memoria y percepción. Cuando la persona escucha, mira, habla y genera o emite palabras se activan zonas distintas de la corteza. En la **figura 15-1** se muestran ejemplos del uso de métodos imagenológicos para comparar las funciones de la corteza cerebral cuando un varón busca generar palabras en comparación con lo que hace una mujer.

Otras técnicas gracias a las cuales se han obtenido datos de la función cortical comprenden estimulación de la corteza cerebral "expuesta" en personas despiertas sujetas a técnicas neuroquirúrgicas y, en algunos casos, a investigaciones con electrodos implantados por largo tiempo. También se ha obtenido información útil de estudios de laboratorio en primates. Sin embargo, además de las dificultades de comunicación entre las especies, el cerebro de un mono rhesus tiene solo la cuarta parte del tamaño del cerebro del chimpancé, el primate más cercano filológicamente al ser humano, y el cerebro de este último animal, a su vez, solo tiene la cuarta parte del tamaño del correspondiente al humano.

APRENDIZAJE Y MEMORIA

Una característica de los animales, y en particular de los seres humanos, es su habilidad para modificar su comportamiento con base en la experiencia. El **aprendizaje** es la obtención de la información que permite tal aptitud; la **memoria,** la retención y el almacenamiento de tales datos. Ambos están íntimamente relacionados y se revisan juntos en este capítulo.

FORMAS DE MEMORIA

Desde el punto de vista psicológico, la memoria se ha dividido de modo adecuado en explícita e implícita **(fig. 15-2)**. La **explícita** o

RECUADRO CLÍNICO 15-1

Lesión cerebral traumática

La **lesión cerebral traumática (TBI**, ***traumatic brain injury***) se define como el daño no degenerativo ni congénito del cerebro, por la acción de una fuerza mecánica excesiva o una lesión penetrante en el cráneo y el encéfalo. Puede ocasionar deficiencias permanentes o temporales de las funciones cognitiva, física, emocional y conductual y también causar disminución del conocimiento o alteraciones del mismo. La TBI es una de las causas principales de muerte o discapacidad, a nivel mundial. Los *Centers for Diseases Control and prevention* reportan que en Estados Unidos al menos 1.5 millones de personas sufren TBI cada año. Es el problema más frecuente que ocurre en niños menores de cuatro años, en adolescentes de 15 a 19 años y en adultos mayores de 65 años. En todos los grupos de edad, la TBI es más común en varones que en mujeres (2:1). En casi 75% de los casos se considera que la TBI es leve y se manifiesta como concusión. Los adultos con TBI grave que reciben tratamiento tienen un índice de mortalidad de 30%, en promedio; pero casi la mitad recupera gran parte de sus funciones (tal vez todas) con el tratamiento. Las causas principales de TBI incluyen caídas, accidentes en vehículos motorizados, ser golpeado por un objeto y también agresiones. En algunos casos, zonas muy distantes del sitio real de lesión también comienzan a presentar disfunción, cuadro llamado **diasquisis**. La TBI se divide en fases primaria y secundaria. La lesión primaria es la causada por una fuerza mecánica (como la fractura del cráneo y contusiones superficiales) o por aceleración-desaceleración causada por movimiento incontrolable de la cabeza, lo cual origina fuerza de cizallamiento, de tipo tensil y compresivas. Tales lesiones pueden ocasionar **hematoma intracraneal** (epidural, subdural o subaracnoideo) y **daño axónico difuso**. La lesión secundaria suele constituir una respuesta tardía y puede provenir de la deficiencia de la corriente sanguínea cerebral, que puede culminar en muerte celular. El sistema más común utilizado para definir la gravedad de TBI es la **Escala de Coma Glasgow** con la que se valoran las respuestas motoras y verbales, así como la abertura de párpados, para valorar los niveles de conciencia y función neurológica después de una lesión. Entre las manifestaciones de TBI leve están cefalea, confusión, mareos, visión borrosa, acúfenos, disgeusia, fatiga, alteraciones del sueño, cambios del estado de ánimo y problemas con la memoria, la concentración o la ideación. Las personas con TBI moderada o grave tienen los síntomas anteriores y además presentan vómito o náusea, convulsiones o crisis similares, imposibilidad de que el sujeto recupere el conocimiento, pupilas fijas y midriáticas, balbuceo al hablar, debilidad de extremidades, incoordinación y mayor confusión, inquietud o agitación. En los casos más graves de TBI la persona afectada puede entrar en un **estado vegetativo permanente**.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El avance en la tecnología de imágenes de cerebro ha mejorado la capacidad del personal médico para diagnosticar y valorar la magnitud del daño cerebral. Es poco lo que se puede hacer para revertir dicho daño, por lo que el tratamiento inicial se orienta a estabilizar el estado general del paciente y evitar mayor daño (secundario). Los fármacos que pueden administrarse incluyen diuréticos (para reducir la presión en el cerebro), anticonvulsivos en la primera semana de la lesión (para evitar el daño cerebral adicional resultado de una convulsión) y fármacos inductores del coma (para disminuir las demandas de oxígeno). Después de esta fase, inicia la de rehabilitación que incluye fisioterapia, terapia ocupacional y terapia foniátrica (habla/lenguaje). La recuperación de la función cerebral puede depender de algunos factores: regiones que mostraron supresión pero no daño pueden recuperar su función, la renovación y la redundancia axónicas permiten que otras áreas del cerebro se encarguen de las funciones que se perdieron por la lesión, y también la sustitución conductual al aprender nuevas estrategias para compensar los déficits.

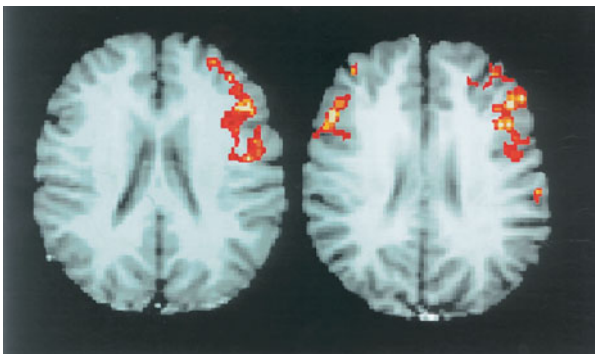


FIGURA 15-1 Comparación de las imágenes de áreas activas del cerebro en un varón (izquierda) y en una mujer (derecha) durante una actividad basada en el habla. Las mujeres utilizan ambos hemisferios cerebrales en tanto que los varones solo utilizan uno. La diferencia en cuestión puede reflejar estrategias diversas utilizadas en el "procesamiento" del lenguaje. (Utilizada con autorización de Shaywitz *et al.* 1995. NMR Research/Yale Medical School.)

declarativa está vinculada con la conciencia, o al menos con la percepción consciente y depende del **hipocampo**, así como de otras partes de los **lóbulos temporales mediales** del cerebro para su retención. En el recuadro clínico 15-2 se describe cómo el seguimiento de una persona con daño cerebral permitió conocer la participación del lóbulo temporal en la memoria declarativa. La **memoria implícita o no declarativa** no incluye la participación de la conciencia y su retención o conservación casi nunca comprende el procesamiento en el hipocampo.

La memoria explícita comprende los conocimientos fácticos de personas, sitios y cosas. Se divide en **memoria semántica** respecto a hechos (como serían palabras, reglas y lenguaje), y **memoria episódica** para eventos. La memoria explícita necesaria inicialmente para actividades, como montar en bicicleta, puede transformarse en implícita una vez que la persona aprendió cabalmente la tarea.

La memoria implícita es importante para la capacitación de habilidades perceptuales o motoras reflejas y se subdivide en cuatro tipos. La **sensibilización** es la facilitación de la identificación de palabras u objetos por haber estado en contacto con ellos y depende de zonas como la **neocorteza**. Un ejemplo de la preparación es la

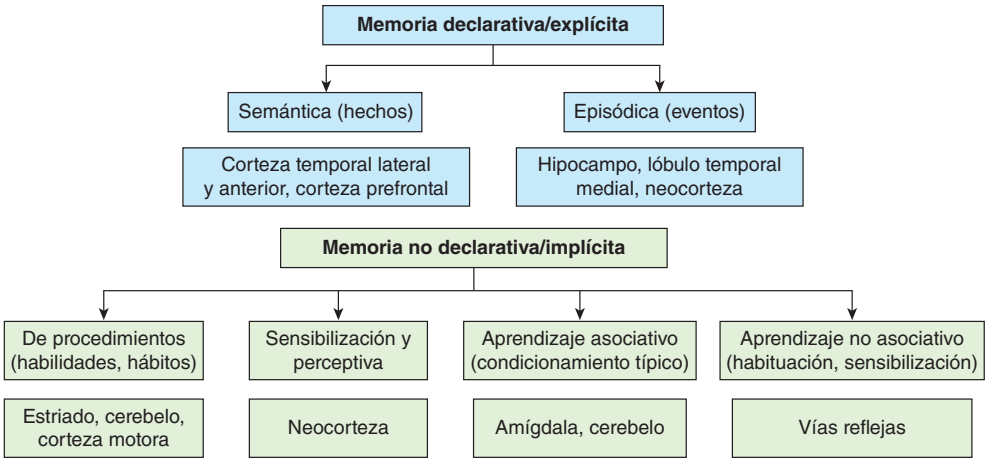


FIGURA 15-2 **Formas de memoria.** La memoria explícita (declarativa) se relaciona con la conciencia y para su retención depende de la integridad del hipocampo, lóbulos temporales, neocorteza y corteza prefrontal. La memoria explícita es para el conocimiento basado en hechos sobre personas, lugares, objetos y eventos. La memoria implícita (no declarativa) no implica a la conciencia y no incluye procesamiento en el hipocampo. Requiere que estén íntegros la amígdala, cerebelo, estriado y neocorteza, además de las vías reflejas. La memoria implícita es importante para entrenar las habilidades motoras o preceptivas reflejas, para el condicionamiento típico, para la habituación y la sensibilización. (Modificado con autorización a partir de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2000.)

mejoría en recordar una palabra cuando se presentan al sujeto solo las primeras letras. La **memoria funcional** incluye capacidades y hábitos que adquiridos se vuelven inconscientes y automáticos; dicho tipo de memoria tiene su asiento en el **núcleo estriado**. El **aprendizaje asociativo** se basa en el **condicionamiento clásico y operativo** que la persona aprende para percibir la relación entre un estímulo y otro. Este tipo de memoria depende de la **amígdala** en lo que se refiere a respuestas emocionales, y del **cerebelo** en cuanto a las respuestas motoras. El aprendizaje **no asociativo** incluye el **hábito y la sensibilización** y depende de vías reflejas diversas.

La memoria explícita y algunas modalidades de la memoria implícita comprenden: 1) la **memoria a corto plazo,** que dura segundos u horas**,** y en ese lapso el "procesamiento" en el hipocampo y otros sitios reafirma los cambios a largo plazo en la fuerza de las sinapsis; 2) la **memoria a largo plazo** o **perdurable,** en la cual se conservan y persisten los recuerdos por años y a veces, toda la vida**.** En el caso de la memoria a corto plazo, pueden alterarse segmentos de ella e incluso desaparecer por traumatismos y diversos fármacos, en tanto los componentes de la memoria a largo plazo o perdurable muestran enorme resistencia a su alteración y desaparición. La **memoria funcional o activa** es una forma de recordación a corto plazo en que la información se puede recuperar fácilmente, casi siempre por lapsos breves, en tanto la persona planea actos con base en ella.

RECUADRO CLÍNICO 15-2

El caso de HM: intentos por definir un vínculo entre la función cerebral y la memoria

HM es un sujeto anónimo que después de sufrir un accidente ciclístico a los nueve años de edad comenzó a padecer crisis convulsivas bilaterales del lóbulo temporal. Muchos científicos estudiaron al paciente y todo ello hizo posible mejorar los conocimientos del vínculo entre el **lóbulo temporal** y la **memoria declarativa.** Durante muchos años, el sujeto mostró crisis convulsivas parciales y a los 16 años de edad comenzó a manifestar crisis convulsivas tonico-clónicas.

En 1953, con 27 años de vida, fue objeto de extirpación lateral de las amígdalas, porciones grandes de la formación hipocámpica y zonas del área de asociación de la corteza temporal. Después de la operación, hubo un mayor control de las crisis convulsivas, pero la extirpación de los lóbulos temporales ocasionó déficits devastadores de la memoria. El paciente conservó la **memoria a largo plazo** de acontecimientos que habían sucedido antes de la operación, pero mostró **amnesia anterógrada.** Quedo intacta su **memoria a corto plazo,** aunque fue incapaz de incorporar nuevos acontecimientos a la memoria a largo plazo. Su memoria de procedimientos era normal y pudo aprender nuevos acertijos y tareas motoras. Su caso fue el primero en llamar la atención hacia la función crítica de los lóbulos temporales en la formación de la memoria declarativa a largo plazo y para implicar a esta región en la transformación de la memoria de corto a largo plazo. Investigaciones ulteriores indicaron que el **hipocampo** es la estructura primaria en el lóbulo temporal que interviene en dicha transformación. El paciente conservó recuerdos que tenía de eventos antes de la operación; por tal razón, su caso también señala que el hipocampo no interviene en la conservación de la memoria declarativa. HM murió en 2008 y hasta ese momento se liberó su identidad; su nombre completo era Henry Gustav Molaison. En 2007 se publicó una grabación de audio del *National Public Radio* de los años 1990 de HM en la que habla con científicos, está disponible en http://www.npr.org/templates/story.php?storyId=7584970.

BASE NEUROLÓGICA DE LA MEMORIA

El aspecto básico para la memoria es la modificación en la fortaleza de conexiones sinápticas elegidas. Los sistemas de segundo mensajero contribuyen a los cambios en los circuitos neuronales necesarios para el aprendizaje y la memoria. Las alteraciones en los canales de la membrana celular suelen guardar relación con las dos funciones mencionadas. Salvo en los casos más sencillos, las alteraciones comprenden la síntesis de proteínas y la activación de genes; lo anterior sucede durante el cambio que va de la memoria funcional a corto plazo, a la que se conserva a largo plazo.

En los animales, la adquisición de respuestas aprendidas a largo plazo se evita si 5 min después de cada sesión de aprendizaje, se les aplica anestesia, o electrochoque e hipotermia o se les suministran fármacos, anticuerpos u oligonucleótidos que bloquean la síntesis de proteínas. Si tales intervenciones se llevan a cabo 4 h después de las sesiones de aprendizaje, estas no modifican absolutamente la adquisición de memoria.

El equivalente en los seres humanos del fenómeno anterior es el olvido (pérdida de memoria), de los hechos inmediatamente antes de la concusión cerebral o de la aplicación de electrochoques (**amnesia retrógrada**); esta comprende periodos más largos de los observados en animales de experimentación (a veces muchos días), pero queda intacta la memoria remota.

PLASTICIDAD SINÁPTICA Y APRENDIZAJE

En ocasiones, se producen cambios a corto y largo plazos en la función sináptica como consecuencia de las descargas habidas en la sinapsis, es decir, la conducción en ese nivel puede reforzarse o debilitarse de acuerdo a la experiencia acumulada. Tales cambios son de gran interés porque representan formas de aprendizaje y de memoria; estos pueden ubicarse a nivel presináptico o postsináptico.

Una forma de cambio plástico es la **potenciación postetánica,** en la que surgen potenciales postsinápticos más intensos en respuesta a la estimulación; dicha potenciación dura incluso 60 s y surge después de secuencias de estímulos breves de tetanización en la neurona presináptica. La estimulación tetanizante acumula calcio en la neurona presináptica, en grado tal que quedan totalmente saturados todos los sitios de unión intracelular que conservan el calcio citoplásmico en nivel reducido.

La **habituación** es una forma simple de aprendizaje, en la que se repite muchas veces un estímulo neutro. La primera vez que se aplica, es nueva y desencadena una reacción (el reflejo de orientación o respuesta de reconocimiento a lo nuevo). Sin embargo, conforme se repite, despierta cada vez menos una reacción eléctrica y al final la persona se habitúa al estímulo y no le hace caso; ello se acompaña de menor liberación del neurotransmisor desde la terminación presináptica, porque se reduce el calcio intracelular y este último fenómeno proviene de la inactivación gradual de los conductos que le son propios. Puede ocurrir por tiempo breve o durar mucho si se repite en muchas ocasiones el contacto o la exposición al estímulo benigno. La habituación es un ejemplo clásico de aprendizaje no asociativo.

La **sensibilización** es contraria a la habituación. Comprende la serie duradera de respuestas postsinápticas aumentadas, después de aplicar de forma simultánea un estímulo (al cual el individuo se habituó) una o varias veces, con otro estímulo nocivo. En el caracol marino *Aplysia,* por lo menos, el estímulo nocivo origina la descarga de las neuronas serotoninérgicas cuyos axones acaban en las terminaciones presinápticas de las neuronas sensitivas. Por lo expuesto, la sensibilización depende de facilitación presináptica. Dicho fenómeno puede ocurrir como una respuesta transitoria, o si éste es reforzado por la coincidencia adicional del estímulo nocivo y del inicial, quizá presente características de la memoria a corto o largo plazo. La prolongación a corto plazo de la sensibilización depende del cambio en la adenilil ciclasa, mediado por calcio, que ocasiona la mayor producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). La potenciación por largo tiempo también incluye la síntesis de proteínas y el crecimiento de las neuronas presinápticas y postsinápticas y sus conexiones.

La **potenciación a largo plazo** (**LTP**) es una intensificación persistente y de aparición rápida de la respuesta potencial postsináptica a la estimulación presináptica, después de un lapso breve de estimulación de la neurona presináptica en repetición rápida. Se asemeja a la potenciación postetánica, pero es mucho más prolongada y a veces dura días. Existen múltiples mecanismos por los cuales se produce LTP y algunos dependen de cambios en el **receptor de N-metil-D-aspartato** (NMDA) y algunos son independientes de este receptor. La LTP se produce por incremento en el nivel de calcio intracelular en la neurona presináptica o postsináptica.

La LTP aparece en muchas zonas del sistema nervioso, pero se le ha estudiado en mayor detalle en una sinapsis dentro del hipocampo, específicamente la conexión de una neurona piramidal en la región CA3 con otra célula similar en la región CA1, a través de la llamada **colateral de Schaffer**; ello es ejemplo de una forma de LTP que depende del receptor de NMDA, en que participa el incremento del nivel de calcio en la neurona postsináptica. No hay que olvidar que los receptores de NMDA son permeables al calcio y también al sodio y el potasio. En la **figura 15-3** se resumen los fundamentos teóricos de LTP colateral de Schaffer. En el potencial de la membrana en el reposo, la liberación de glutamato desde la neurona presináptica se liga con los receptores de NMDA y que no pertenecen a esta categoría (no-NMDA) en la neurona postsináptica. En el caso de la colateral de Schaffer el receptor que no corresponde a NMDA que es interesante, es el del ácido **α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propioánico** (**AMPA**, ***α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4 propionic acid***). Los iones de sodio y potasio pueden fluir solo por medio del receptor de AMPA, porque la presencia de magnesio en el receptor de NMDA bloquea tal fenómeno. Sin embargo, la despolarización de la membrana que sucede en respuesta a la estimulación tetánica de alta frecuencia de la neurona presináptica basta para expulsar el magnesio del receptor mencionado y permitir la penetración de calcio en la neurona postsináptica; lo anterior causa activación de la Ca^{2+}/calmodulina cinasa, la proteína cinasa C y la tirosina cinasa que en conjunto inducen LTP. La Ca^{2+}/calmodulina cinasa fosforila los receptores de AMPA, incrementa su conductancia y desplaza a un número mayor de los receptores al interior de la membrana sináptica, desde su sitio de almacenamiento citoplásmico. Además, una vez inducida la LTP, es liberada una señal química (posiblemente óxido nítrico, [NO]) por parte de la neurona postsináptica y se dirige en sentido retrógrado a la neurona presináptica, con lo cual genera un incremento a largo plazo de la liberación cuántica de glutamato.

La LTP identificada en las fibras musgosas del hipocampo (neuronas granulosas conectoras en la corteza dentada) depende de un incremento del nivel de calcio en la neurona presináptica y no en la postsináptica, en respuesta a la estimulación tetánica, y es independiente

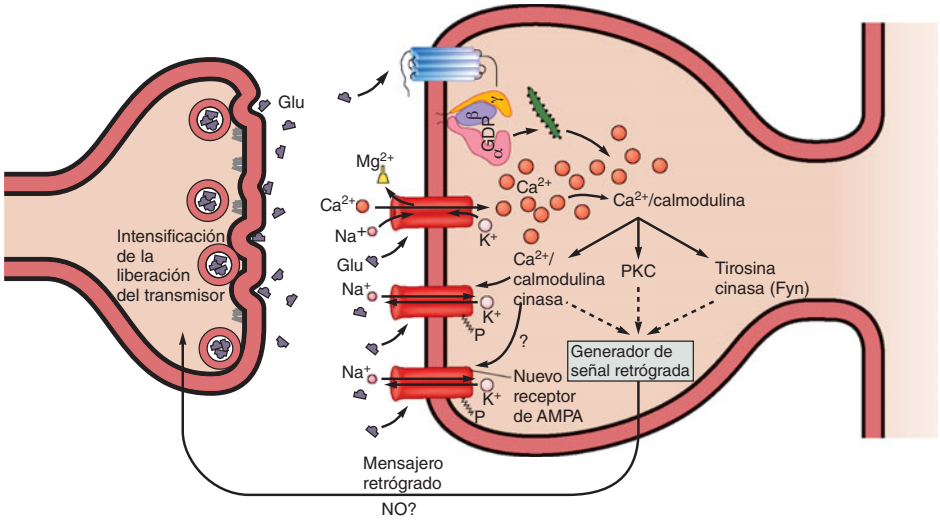


FIGURA 15-3 Generación de LTP en las colaterales de Schaffer en el hipocampo. El ácido glutámico (glutamato; Gly) liberado en la neurona presináptica se une a los receptores de AMPA y NMDA en la membrana de la neurona postsináptica. La despolarización desencadenada por la activación de los receptores de AMPA anula el bloqueo de magnesio en el conducto del receptor NMDA, y entran en la neurona calcio y sodio. El aumento del nivel de calcio en el citoplasma activa la Ca^{2+}/calmodulina cinasa, la proteína cinasa C y la tirosina cinasa que en conjunto, inducen la aparición de LTP. La Ca^{2+}/calmodulina cinasa II fosforila los receptores de AMPA, aumenta su conductancia y desplaza más receptores de AMPA al interior de la membrana neuronal sináptica desde sitios de almacenamiento en el citoplasma. Además, una vez generada LTF la neurona postsináptica libera una señal química (posiblemente óxido nítrico, NO) que pasa en sentido retrógrado a la neurona presináptica y con ello se produce un incremento a largo plazo en la liberación cuántica de ácido glutámico. (Modificado con autorización de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. McGraw-Hill, 2000.)

de los receptores de NMDA. Según se piensa, la penetración de calcio en la neurona presináptica activa la adenilil ciclasa que depende de Ca^{2+}/calmodulina para incrementar el nivel de cAMP.

La **depresión a largo plazo** (**LTD**) se detectó originalmente en el hipocampo, pero más tarde se advirtió su presencia en todo el encéfalo, en las mismas fibras de la potenciación de largo plazo. La potenciación y la LTD son fenómenos opuestos. La depresión a largo plazo se asemeja a la potenciación de largo plazo de muchas maneras, pero se caracteriza por la disminución de la potencia sináptica. Surge por la estimulación más lenta de las neuronas presinápticas y genera un pequeño incremento de la concentración de calcio intracelular, en comparación con el que ocurre en la potenciación de largo plazo. En el cerebelo, su aparición al parecer requiere de la fosforilación de la subunidad GluR2 de los receptores del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA). Quizá participe en el mecanismo por el cual se produce el aprendizaje en el cerebelo.

TRANSFERENCIA INTERCORTICAL DE MEMORIA

Si un gato o un mono se somete a condicionamiento para que reaccione a un estímulo visual con un ojo cubierto, y después se le pone a prueba ocultando el otro ojo, él presentará la respuesta condicionada; lo anterior sucede incluso si se secciona el quiasma óptico, de manera que los impulsos visuales provenientes de cada ojo transcurran solos a la corteza ipsolateral. Si además del quiasma óptico se seccionan las comisuras anterior y posterior y el cuerpo calloso, no habrá transferencia de memoria o recuerdos ("animal con separación cerebral").

Datos de experimentos en que se seccionó parcialmente el cuerpo calloso señalaron que la transferencia de la memoria se produce en la porción anterior de dicho cuerpo. Se han obtenido resultados similares en seres humanos con carencia congénita del cuerpo calloso, o con sección quirúrgica en un intento por controlar las crisis convulsivas epilépticas; lo que demuestra la transferencia, a través de las comisuras, a la corteza cerebral del hemisferio contrario, la codificación nerviosa necesaria para "recordar con un ojo lo que se aprendió con el otro". Por medio de otras vías sensitivas, las pruebas sugieren el logro de una transferencia semejante de información.

NEUROGÉNESIS

Se sabe ahora que no es válido el planteamiento de que el número de neuronas cerebrales después del nacimiento no se incrementa; se forman neuronas nuevas a partir de células madre durante toda la vida, cuando menos en dos áreas: el bulbo olfatorio y el hipocampo, proceso llamado **neurogénesis**. Hay datos que señalan que el crecimiento de nuevas neuronas granulosas (que dependen de la experiencia) en la circunvolución dentada del hipocampo puede contribuir al aprendizaje y la memoria. La disminución en el número de nuevas neuronas formadas disminuye cuando menos una forma de generación de la memoria en el hipocampo. Sin embargo, se necesitan muchísimas más investigaciones antes de establecer la relación de las neuronas nuevas con el procesamiento de la memoria.

APRENDIZAJE ASOCIATIVO: REFLEJOS CONDICIONADOS

Un ejemplo clásico de aprendizaje asociativo es el **reflejo condicionado.** Este corresponde a una respuesta refleja a un estímulo que en ocasiones anteriores desencadenaba escasa o nula reacción, y se adquiere al aplicar en primer lugar el estímulo y después otro que normalmente no genera la respuesta.

Los experimentos clásicos de Pavlov, incluyeron colocar carne en las fauces de un perro e inducir normalmente la salivación; poco antes de colocar la carne se hacía sonar una campanilla, sonido que se repetía varias veces hasta que el animal emitiera saliva con el sonido, incluso sin colocar la carne en las fauces. En dicho experimento, la carne dentro de las mandíbulas constituyó el **estímulo no condicionado (US),** el cual por lo regular origina una respuesta innata particular. El **estímulo condicionado (CS)** fue el sonido de la campanilla. Después de coincidir un número suficiente de veces los dos estímulos, el estímulo condicionado generó la respuesta original causada solo por el estímulo no condicionado. Era necesario aplicar el condicionado antes del estímulo no condicionado. Tal vez innumerables cambios somáticos, viscerales y nerviosos de otro tipo se integren en la forma de reflejos condicionados.

El condicionamiento de respuestas viscerales suele llamarse **biorretroalimentación.** Los cambios producidos incluyen alteraciones en la frecuencia cardiaca y la presión arterial. En el tratamiento de la hipertensión, se ha recomendado disminuir de manera condicionada la presión arterial; sin embargo, es baja la respuesta depresora generada por tal mecanismo.

MEMORIA FUNCIONAL

Como se comentó en párrafos anteriores, por un lapso breve la memoria funcional conserva y permite disponer de la información que le llega, en tanto decide qué hará con ella. Es la forma de memoria que hace posible al sujeto, por ejemplo, mirar un número telefónico y recordarlo en el momento que toma el audífono y marca los números; consiste en la llamada **orden central** situada en la corteza prefrontal, y dos "sistemas de ensayo": un **sistema verbal** para conservar los recuerdos verbales y otro **visuoespacial paralelo** para preservar los aspectos visuales y espaciales de los objetos. El centro del orden envía información a los dos sistemas de ensayo.

HIPOCAMPO Y LÓBULO TEMPORAL MEDIAL

Las áreas de memoria funcional están conectadas al hipocampo y las zonas parahipocámpicas vecinas de la corteza temporal medial. Los impulsos generados en el hipocampo salen por el subículo y la corteza entorrinal y de algún modo se unen con circuitos y los refuerzan, en muchas áreas neocorticales distintas y con el tiempo forma los recuerdos (memoria) remotos estables, que es posible actualizar o traer al presente gracias a innumerables estímulos.

En los seres humanos, la destrucción bilateral de la zona ventral del hipocampo, o la enfermedad de Alzheimer y cuadros patológicos similares que destruyen las neuronas CA1, causan notables alteraciones en la memoria a corto plazo, y producen los mismos resultados las lesiones bilaterales en la misma área en monos. Los seres humanos que presentan dicha destrucción, tienen intacta la memoria funcional y también la remota. Por lo regular, se hallan intactos los procesos de memoria implícita. Se desempeñan adecuadamente en términos de la memoria consciente, en la medida en que se concentren en lo que hacen. Sin embargo, si se les distrae incluso un lapso muy breve, pierden la memoria de lo que hacían y de lo que se proponían hacer. De ese modo, pueden captar y retener nuevas cosas aprendidas y conservar los recuerdos antiguos antes de la lesión, pero no forman nuevos recuerdos o memorias a largo plazo.

El hipocampo guarda una relación estrecha con la corteza parahipocámpica superior, en el lóbulo frontal medial. Los fenómenos de la memoria se han estudiado con MRI funcional y con medición de potenciales evocados (potenciales relacionados con acontecimientos [ERP]), en epilépticos con electrodos implantados. Cuando el sujeto recuerda palabras, se intensifica la actividad del lóbulo frontal izquierdo y la corteza parahipocámpica de ese lado; sin embargo, cuando intenta recordar imágenes o escenas, la zona activa se localiza en el lóbulo frontal derecho y en la corteza parahipocámpica en ambos lados.

En los recuerdos también intervienen conexiones del hipocampo con el diencéfalo. En algunas personas con daño encefálico por alcoholismo, hay gran deficiencia de la memoria reciente, y tal amnesia guarda correlación precisa con la presencia de cambios patológicos en los cuerpos mamilares, que establecen extensas conexiones eferentes con el hipocampo a través del trígono cerebral. Los cuerpos mamilares tienen proyecciones con la zona anterior del tálamo a través del haz mamimotalámico y en los monos, las lesiones del tálamo causan pérdida de la memoria reciente. Desde el tálamo, las fibras encargadas de la memoria establecen proyecciones con la corteza prefrontal y de ese sitio al prosencéfalo basal. Desde esta última estructura, una proyección colinérgica difusa se reparte en toda la neocorteza, las amígdalas y el hipocampo desde el **núcleo basal de Meynert.** En la enfermedad de Alzheimer, desaparece un gran número de dichas fibras.

La amígdala guarda un vínculo esencial con el hipocampo y se ocupa de codificar y recordar memorias o situaciones con gran carga emocional. Cuando la persona intenta actualizar recuerdos de temor, se sincronizan los ritmos θ de la amígdala y el hipocampo. Los seres humanos normales recuerdan mejor los acontecimientos que generaron emociones fuertes, en comparación con aquéllos sin carga emocional, pero dicha diferencia no se observa en individuos con lesiones bilaterales de la amígdala.

La **fabulación** es una situación interesante, poco conocida, que a veces se observa en personas con lesiones de las porciones ventromediales de los lóbulos frontales. El rendimiento de tales personas en las pruebas de memoria es muy inadecuado, pero describen de modo espontáneo acontecimientos que nunca ocurrieron; se ha llamado a tal cuadro "mentir honestamente".

MEMORIA A LARGO PLAZO

En los procesos de codificación de la memoria explícita a corto plazo, participa el hipocampo; por otro lado, la memoria a largo plazo se almacena en diversas zonas de la neocorteza. Al parecer, los distintos componentes de los recuerdos (visual, olfatorio, auditivo y de otro tipo) se ubican en regiones corticales que se ocupan de tales funciones, y las "piezas" se ensamblan gracias a cambios a largo plazo en la potencia de transmisión en uniones sinápticas relevantes, de modo que todos los componentes son llevados al plano consciente cuando se intenta recordar dichos acontecimientos.

Una vez que se establecen las memorias a largo plazo, es posible recordarlas o se pueden abordar por asociaciones diferentes. Por ejemplo, la persona puede evocar el recuerdo o memoria de una escena vívida no solo con otra similar, sino también al escuchar un sonido o percibir un olor vinculado con dicha escena, y por palabras como "escena", "vívido" y "vista". De ese modo, es posible usar múltiples vías o claves para llegar a cada memoria guardada. Además, muchos recuerdos tienen un componente emocional o "color", es decir, en términos sencillos, los recuerdos pueden ser agradables o desagradables.

SENSACIONES DE EXTRAÑEZA O DE FAMILIARIDAD

Un dato interesante es que la estimulación de algunas zonas de los lóbulos temporales en seres humanos, hace que cambie la interpretación del entorno del sujeto; por ejemplo, después de aplicar un estímulo, la persona puede sentir "extrañeza" a pesar de estar en un sitio conocido, o tal vez sienta lo vivido en el momento presente como algo que le ocurrió antes. La aparición de la sensación de familiaridad o de extrañeza en situaciones apropiadas tal vez sea útil para que la persona normal se adapte a su entorno. En un entorno extraño, el sujeto está alerta y en actitud precavida, en tanto en un medio conocido o familiar, su estado de alerta se relaja. En clínica, el **fenómeno de *déjá vu*** se conoce como la sensación inadecuada de familiaridad con hechos o entornos nuevos, del término francés que significa **"ya visto".** Tal fenómeno surge ocasionalmente en personas normales, pero en individuos con epilepsia del lóbulo temporal tal vez se acompañe de un aura (la sensación surgida inmediatamente antes de una crisis convulsiva).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DEMENCIA SENIL

La **enfermedad de Alzheimer** es el trastorno neurodegenerativo más frecuente propio del envejecimiento. El deterioro de la memoria se manifiesta inicialmente por lapsos episódicos de amnesia que impiden recordar hechos recientes. Después de tal situación, surge la pérdida general de las funciones cognitivas y encefálicas de otra índole, la necesidad de cuidados permanentes y al final la muerte. El recuadro clínico 15-3 describe el origen y las estrategias terapéuticas de la enfermedad de Alzheimer.

Los signos citopatológicos definitorios de la enfermedad son los **ovillos de neurofibrillas intraneuronales,** compuestas en parte por las formas hiperfosforiladas de la **proteína tau** que normalmente se unen a microtúbulos y las **placas seniles** extracelulares que tienen un

CUADRO 15-1 Factores de riesgo relacionados con el desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer

Frecuentes	Genes	Ambientales
Edad	ApoE4	Bajo nivel educativo
Familiares con demencia	APP (cromosoma 21)	Traumatismo cefálico
	PS-1 (cromosoma 14)	Priones
	PS-2 (cromosoma 1)	Toxinas
	Síndrome de Down (trisomía 21)	Virus

APP, proteína precursora amiloide; ApoE4, alelo de apolipoproteína E4; PS-1, presenilina-1; PS-2, presenilina-2.

RECUADRO CLÍNICO 15-3

Enfermedad de Alzheimer

Esta enfermedad al inicio se caracterizó por aparecer en personas en etapa media de la vida y que el deterioro similar en ancianos técnicamente constituía **demencia senil** del tipo Alzheimer, aunque a menudo se le llama ahora simplemente por su epónimo. Se piensa que existen factores genéticos y ambientales que contribuyen a que aparezca la enfermedad (cuadro 15-1). Muchos casos son esporádicos, pero en la variante de comienzo temprano del trastorno se ha detectado una forma familiar (que explica, en promedio, 5% de los casos). En tales situaciones, la enfermedad es causada por mutaciones en los genes de la proteína precursora de amiloide en el cromosoma 21, presenilina I en el cromosoma 14 o presenilina II en el cromosoma 1. Se transmite por un mecanismo dominante autosómico, de tal forma que los hermanos de la misma generación tienen posibilidades de 50/50 de presentar la variante familiar en caso de que alguno de sus progenitores la muestre. Cada mutación ocasiona una producción excesiva de la proteína de β amiloide que aparece en las placas neuríticas. La demencia senil es causada por vasculopatía y otros trastornos, pero la enfermedad de Alzheimer es la causa más común y explica 50 a 60% de los casos. El factor de riesgo más frecuente para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer es la edad. Este trastorno neurodegenerativo se manifiesta en 8 a 17% de la población mayor de 65 años de edad, con una incidencia que aumenta de manera constante con el envejecimiento (prácticamente la cifra se duplica cada cinco años después de haber llegado el individuo a los 60 años). En personas de 95 años y mayores la incidencia es de 40 a 50%. Se calcula que para el año 2050 habrá 16 millones de personas de 65 años y mayores, con dicha enfermedad en Estados Unidos. La prevalencia de este mal al parecer es mayor en mujeres, pero ello pudiera depender de que viven más tiempo porque los índices de incidencia son similares en varones y mujeres. La enfermedad de Alzheimer, además de otras formas de demencia senil, constituye ya un grave problema médico.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La investigación se ha orientado a identificar estrategias para evitar que aparezca el trastorno, retrasar su inicio, lentificar su evolución o disminuir los síntomas de la enfermedad. El uso de **inhibidores de acetilcolinesterasa** (como **donepezilo** o **galantamina, rivastigmina o tacrina**) en etapas incipientes del trastorno aumenta la disponibilidad de la acetilcolina en la sinapsis. Con esta clase de fármacos, se han obtenido algunos resultados promisorios para mejorar la disfunción cognitiva global, pero en tales pacientes no hay deficiencias de aprendizaje ni de memoria. Los fármacos también retrasan el empeoramiento de los síntomas hasta por 12 meses en casi 50% de los casos estudiados. La **memantina** (un antagonista del receptor de NMDA) evita la excitotoxicidad cerebral inducida por glutamato y se utiliza para tratar las formas moderadas o graves de la enfermedad. Está demostrado que retrasa, pero no impide la agravación de los síntomas (p. ej., pérdida de la memoria y confusión) en algunos pacientes. Los antidepresivos (p. ej., paroxetina, imipramina) han sido útiles en el tratamiento de la depresión en personas con enfermedad de Alzheimer. Se encuentran en desarrollo fármacos utilizados para antagonizar la producción de proteína β amiloide. También están en marcha trabajos para obtener vacunas que permitan al sistema inmunitario del cuerpo generar anticuerpos que ataquen dichas proteínas.

centro de **péptidos de amiloide β (Aβ),** rodeado de fibras nerviosas alteradas y células gliales reactivas **(fig. 15-4)**. Los péptidos de amiloide β son productos de una proteína normal, la **proteína precursora de amiloide** (**APP**), colocada en disposición transmembrana, que envía proyecciones al líquido extracelular (ECF), desde todas las células nerviosas. Dicha proteína se hidroliza en tres sitios diferentes por tres secretasas, α, β y γ, respectivamente. Cuando la proteína precursora de amiloide es hidrolizada por la secretasa α, se generan productos péptidos atóxicos. Sin embargo, cuando es hidrolizada por las secretasas β y γ se producen péptidos con 40 a 42 aminoácidos; su longitud real varía por cambios en el sitio donde la secretasa γ "corta" la cadena proteínica. Los péptidos mencionados son tóxicos y el más nocivo es el $A\beta\sigma^{1\text{-}42}$. Los polipéptidos forman agregados extracelulares que se adhieren a receptores de ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico y conductos de calcio, y así incrementa la penetración de este último ion. Los polipéptidos también desencadenan una respuesta inflamatoria, y se producen "ovillos intracelulares". Al final, las células dañadas eventualmente mueren, lo que conduce a una tercera caracterización de la patología cerebral de personas con esta enfermedad neurodegenerativa, la atrofia acompañada de estrechamiento de los giros, ensanchamiento de los surcos, crecimiento de los ventrículos y disminución del peso cerebral.

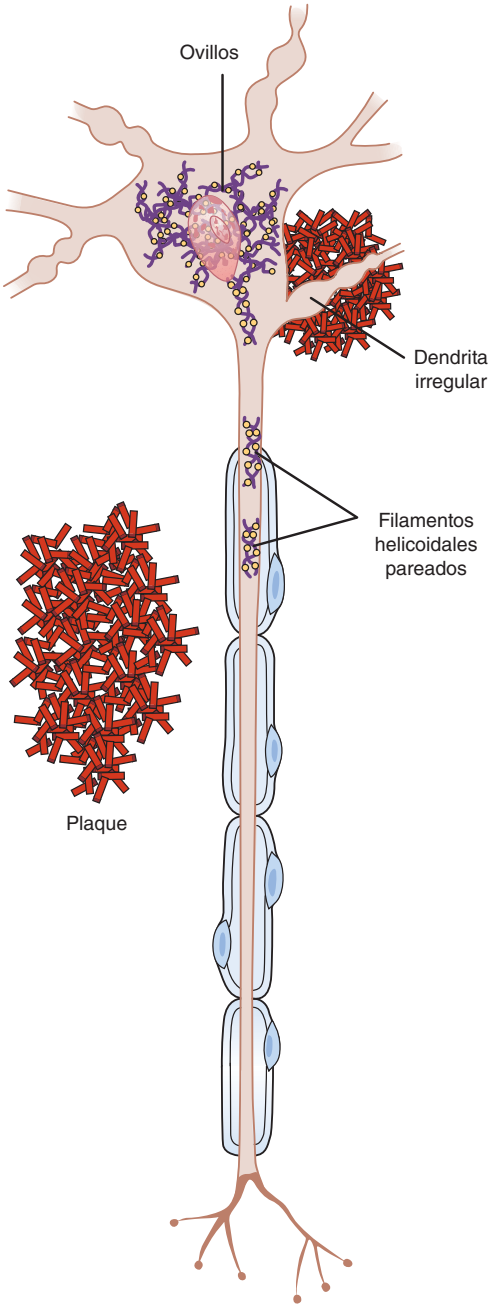


FIGURA 15-4 Anomalías en una neurona, relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. Los rasgos citopatológicos característicos son los ovillos neurofibrilares intracelulares y las placas amiloides extracelulares que tienen un centro de péptidos β amiloides rodeados por fibras nerviosas alteradas y células gliales reactivas. Una tercera característica es la atrofia cerebral. (Usado con autorización a partir de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [editors]: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2000.)

Un dato interesante que quizá tenga consecuencias fisiológicas amplias es la observación (confirmada en un estudio prospectivo riguroso) de que las actividades mentales intensas, como resolver crucigramas difíciles y jugar ajedrez y otros juegos de tablero, lentifican el comienzo de la demencia cognitiva causada por la enfermedad de Alzheimer y las vasculopatías. No se ha podido explicar esta situación en que la "función hace al órgano", pero sugiere sin duda que el hipocampo y sus conexiones tienen plasticidad, semejante a la de otras partes del cerebro y los músculos estriado y cardiaco.

LENGUAJE Y HABLA

La memoria y el aprendizaje son funciones de grandes zonas del encéfalo, pero algunos de los centros que controlan otras "funciones superiores del sistema nervioso", en particular los mecanismos que intervienen en el lenguaje están localizados en mayor o menor grado en la neocorteza. El habla y otras funciones intelectuales se encuentran perfectamente desarrolladas en los seres humanos, que es la especie animal que muestra la máxima evolución del neopalio (neocortical mantle).

ESPECIALIZACIÓN COMPLEMENTARIA DE LOS HEMISFERIOS EN COMPARACIÓN CON "DOMINANCIA CEREBRAL"

Un grupo de funciones ubicadas en la neocorteza de seres humanos comprende aquéllas vinculadas con el lenguaje, que incluye entender la palabra hablada y la escrita, y expresar ideas a través del habla y la escritura. Es un hecho probado que las funciones del lenguaje humano dependen en mayor grado de un hemisferio cerebral que del otro, y se ocupa de la categorización y la simbolización, por lo cual ha sido llamado **hemisferio dominante**. No obstante, el otro hemisferio no está simplemente menos desarrollado o solo es el "no dominante"; en vez de ello, está especializado en el área de relaciones espaciotemporales. Es el hemisferio que interviene, por ejemplo, en la identificación de objetos por su forma y también

en el reconocimiento de temas musicales. Desempeña una función decisiva en el reconocimiento de caras. Como consecuencia, habría que sustituir el concepto de "dominancia cerebral" y hemisferios dominante y no dominante por un concepto de especialización complementaria de ambas estructuras: una encargada de procesos seriados-analíticos (**hemisferio categórico**) y otro dedicado a relaciones visuoespaciales (**hemisferio representacional**). El hemisferio categórico se ocupa de las funciones del lenguaje, pero la especialización de cada hemisferio también se observa en monos, de tal manera que esta es anterior a la evolución del lenguaje. En el **recuadro clínico 15-4** se describen las deficiencias observadas en sujetos con lesiones en los hemisferios representacional o categórico.

La especialización por hemisferios también se vincula con la destreza de una u otra manos. Al parecer, la habilidad de una mano depende de mecanismos genéticos. En 96% de las personas diestras, que constituye 91% de la población humana, el hemisferio izquierdo es el dominante o categórico, y en 4% restante lo es el derecho. En casi 15% de los zurdos, el hemisferio derecho es el categórico y en otro 15%, no hay lateralización neta. No obstante, en 70% restante de los zurdos, el hemisferio izquierdo es el categórico. Es interesante destacar que en las discapacidades de aprendizaje, como la **dislexia** **(recuadro clínico 15-5)**, la menor habilidad para aprender a leer tiene una frecuencia 12 veces mayor en zurdos que en diestros, tal vez porque alguna anomalía fundamental en el hemisferio izquierdo originó un cambio en la dominancia manual al inicio del desarrollo. Sin embargo, las habilidades espaciales de los zurdos rebasan el promedio; un número desproporcionadamente grande de artistas, músicos y matemáticos ha sido zurdo. Por razones desconocidas, los zurdos tienen una vida un poco más corta que la de los diestros.

Algunas diferencias anatómicas entre uno y otro hemisferios quizá guarden relación con discrepancias funcionales. El **planum temporal,** un área de la circunvolución temporal superior que interviene en el "procesamiento" auditivo vinculado con el lenguaje, siempre es mayor en el hemisferio izquierdo que en el derecho (fig. 10-13) y también lo es en el cerebro de los chimpancés, aunque el lenguaje es un rasgo prácticamente exclusivo del hombre. Estudios de imagen indican que otras zonas de la cara superior del lóbulo temporal izquierdo son mayores en personas diestras; que el lóbulo frontal derecho normalmente es más ancho que el izquierdo y que el occipital izquierdo es más amplio y sobresale a través de la línea media. También hay diferencias químicas entre los dos hemisferios cerebrales. Por ejemplo, la concentración de dopamina es mayor en la vía nigroestriada del lado izquierdo en personas diestras, pero es mayor en el lado derecho en los zurdos. No se ha esclarecido la importancia fisiológica de tales diferencias.

RECUADRO CLÍNICO 15-4

Lesiones de los hemisferios representacional y categórico

Las lesiones en el hemisferio categórico generan trastornos del lenguaje, en tanto las lesiones extensas en el hemisferio representacional no los producen. En vez de ello, el daño en este último hemisferio causa **astereognosia,** la incapacidad de identificar objetos por el tacto, y otras agnosias. **Agnosia** es el término general que denota la imposibilidad de reconocer objetos por medio de un sentido particular, a pesar de que este último se halle intacto. Las lesiones que ocasionan dichos efectos por lo regular se encuentran en el lóbulo parietal. En particular cuando las lesiones se sitúan en el hemisferio representacional, las que ocurren en el lóbulo parietal inferior, zona de la porción posterior del lóbulo mencionado, cercana al lóbulo occipital, causan **síndrome de inatención unilateral y ausencia de orientación.** Las personas con tales lesiones al parecer no tienen alteraciones visuales, auditivas o somatoestésicas primarias, pero no perciben estímulos provenientes de la región contralateral del cuerpo o del espacio que rodea dicha porción. Lo anterior causa descuido de la mitad del cuerpo y en casos extremos, situaciones en que la persona se rasura la mitad de la cara, coloca vestidos en la mitad de su cuerpo o lee la mitad de una página. Dicha incapacidad para "integrar" una imagen del espacio visual en un lado, es causada por cambio de la atención visual hacia el lado de la lesión cerebral y puede mejorar si no se corrige del todo, con el uso de anteojos que contengan prismas. La especialización hemisférica se extiende a otras partes de la corteza. Los individuos con lesiones en el hemisferio categórico sienten perturbación por su discapacidad y a veces depresión, en tanto los sujetos con lesiones en el hemisferio representacional en ocasiones están despreocupados e incluso eufóricos. Las lesiones de zonas diferentes del hemisferio categórico producen **afasias fluida, no fluida y anómica** (consúltese el texto para obtener más información). Las afasias aparecen por lesiones del hemisferio categórico, pero de igual modo intervienen aquéllas situadas en el hemisferio representacional. Por ejemplo, pueden anular la habilidad de narrar una historia o decir un chiste. Asimismo, disminuyen la capacidad del paciente para llegar al clímax del chiste y, en general, entender el significado de diferencias en la inflexión y los matices del habla. Es un ejemplo más de la forma en que los hemisferios muestran especialización y no simplemente siguen el binomio de dominante y no dominante.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la agnosia y de la afasia incluye medidas sintomáticas y de sostén. Las personas afectadas por el primer trastorno pueden aprender ejercicios que les permitan identificar objetos necesarios para su independencia. El tratamiento en el segundo caso auxilia a los enfermos a conservar su capacidad de lenguaje, compensar los problemas de esa esfera y aprender otros métodos de comunicación. Algunas personas con afasia terminan por recuperarse de su trastorno, pero subsisten algunas discapacidades. Los factores que influyen en el grado de mejoría comprenden la causa y extensión del daño cerebral, la zona encefálica dañada y la edad y salud general de la persona. Se ha demostrado que terapias auxiliadas por ordenador mejoran la recuperación de algunas partes del habla y también permiten contar con otra forma de comunicación.

RECUADRO CLÍNICO 15-5

Dislexia

La **dislexia,** término general aplicado a las deficiencias en la capacidad de lectura, se caracteriza por dificultad en el aprendizaje de la forma de descodificar a nivel semántico, identificar elementos ortográficos y leer de manera precisa y fluida a pesar de tener un nivel de inteligencia normal o mayor de lo normal. Suele provenir de una anomalía hereditaria que afecta a 5% de la población, con una incidencia similar de afectación de niños y niñas. La dislexia es la más común y prevalente de todas las discapacidades conocidas del aprendizaje y suele coexistir con el déficit de atención. Muchas personas con síntomas disléxicos también tienen trastornos de la memoria a corto plazo y otros en el procesamiento y la comprensión del lenguaje hablado. Se desconoce su causa, pero hay pruebas de que la dislexia tiene su origen en el sistema nervioso. Las dislexias adquiridas son causadas por daño encefálico en las áreas del lenguaje fundamentales del hemisferio izquierdo. Asimismo, en muchos casos, se observa disminución de la corriente sanguínea en la circunvolución angular en el hemisferio categórico. Se han planteado innumerables teorías para explicar las causas de la dislexia. La **hipótesis fonológica** señala que los disléxicos tienen una deficiencia específica en la re. presentación, almacenamiento y la recuperación de los sonidos del habla. La **teoría del procesamiento auditivo rápido** plantea que el déficit primario se halla en la percepción de sonidos cortos o de ritmo variable. La **teoría visual** indica que un defecto en la porción magnocelular del sistema visual lentifica el procesamiento y culmina en un déficit fonémico. Se han descrito también anomalías más selectivas del habla. Por ejemplo, las lesiones limitadas al polo temporal izquierdo impiden recuperar y recordar los nombres de sitios y personas, pero el sujeto conserva la habilidad de recuperar y recordar sustantivos comunes, es decir, los de objetos que no son únicos. No se pierde tampoco la capacidad de recuperar y recordar verbos y adjetivos.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los tratamientos de niños con dislexia suelen depender de estrategias de enseñanza modificadas que incluyen la participación de varios sentidos (auditivo, visual y táctil) para mejorar la capacidad de lectura. Cuanto más pronto se haga el diagnóstico y se emprendan las intervenciones, el pronóstico es mejor.

En esquizofrénicos, se ha demostrado por medio de resonancia magnética la disminución de los volúmenes de sustancia gris en el lado izquierdo, en zonas como la porción anterior del hipocampo, la amígdala, la circunvolución parahipocámpica y la circunvolución temporal posterosuperior. La magnitud de la reducción de la circunvolución temporal superior izquierda se relaciona con el grado de alteración ideatoria en la enfermedad. Al parecer también en dicho trastorno hay anomalías de los sistemas dopaminérgico y en la corriente sanguínea cerebral.

FISIOLOGÍA DEL LENGUAJE

El lenguaje es uno de los fundamentos de la inteligencia de la raza humana y es parte decisiva de su cultura. Las principales áreas encefálicas que intervienen en él están dispuestas a lo largo de la cisura de Silvio (surco cerebral lateral) en el hemisferio categórico. Una región del extremo posterior de la circunvolución temporal superior, llamada **área de Wernicke** (fig. 15-5), interviene en la comprensión de la información auditiva y visual. Envía proyecciones a través del **fascículo arqueado** al **área de Broca** en el lóbulo frontal, inmediatamente por delante del extremo inferior de la corteza motora. El área de Broca procesa la información recibida del área de Wernicke, y establece un perfil detallado y coordinado para su vocalización (expresión vocal); asimismo, proyecta ese perfil a través del área de articulación del habla en la ínsula de la corteza motora, que inicia los movimientos apropiados de los labios, la lengua y la laringe, para generar el habla. En la figura 15-6 se describe la probable sucesión de fenómenos que surgen cuando una persona nombra un objeto visual. Al parecer la circunvolución angular detrás del área de Wernicke procesa la información proveniente de palabras leídas de manera que pueden ser transformadas en formas auditivas de las palabras en el área de Wernicke.

Es interesante señalar que en personas que aprenden una segunda lengua en la vida adulta, la imagen por resonancia magnética funcional indica que la zona del área de Broca que interviene en tal situación, está junto al área encargada de la primera lengua, pero separada de ella. Sin embargo en niños que aprenden dos lenguas en los comienzos de su vida, solo se activa una sola región. Por supuesto se sabe que los niños tienen mayor fluidez para la segunda lengua en comparación con los adultos.

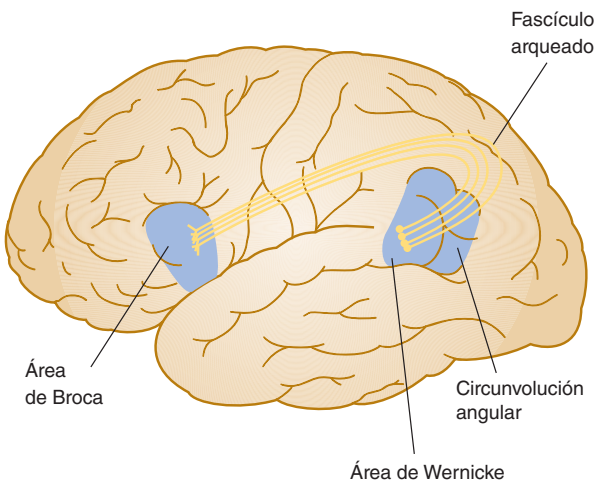


FIGURA 15-5 Sitio que ocupan algunas áreas en el hemisferio categórico, que intervienen en las funciones del lenguaje. El área de Wernicke está situada en el extremo posterior de la circunvolución temporal superior y se encarga de la comprensión de la información auditiva y visual. Establece proyecciones a través del fascículo arqueado con el área de Broca en el lóbulo frontal. Esta última área procesa información recibida del área de Wernicke en un perfil detallado y coordinado para ser vocalizada, y después envía proyecciones del perfil a través del área de articulación del habla en la ínsula hasta la corteza motora, que desencadena los movimientos apropiados de los labios, la lengua y la laringe para producir las palabras habladas.

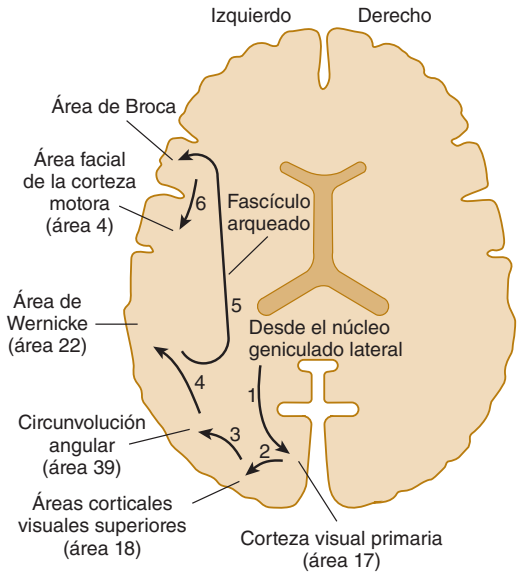


FIGURA 15-6 Trayectoria que siguen los impulsos cuando un sujeto identifica un objeto visual, situación proyectada en el corte horizontal del encéfalo humano. La información o estímulos viajan desde el núcleo geniculado lateral (externo) en el tálamo hasta la corteza visual primaria a áreas críticas visuales de orden más alto y a la circunvolución angular. La información cursa desde el área de Wernicke a la de Broca a través del fascículo arqueado. El área de Broca procesa la información en un perfil detallado y coordinado para su "vocalización" o expresión hablada y después proyecta el perfil a través del área de articulación del habla en la ínsula hasta la corteza motora, que desencadena los movimientos apropiados de los labios, la lengua y la laringe para generar las palabras habladas.

TRASTORNOS DEL LENGUAJE

Las **afasias** son anomalías de las funciones del lenguaje que no provienen de alteraciones de la visión, la audición, ni de parálisis motora. Son producidas por lesiones en el hemisferio categórico (recuadro clínico 15-4). La causa más frecuente es la embolia o la trombosis de un vaso cerebral. Se han publicado innumerables clasificaciones de estos trastornos, pero una de las más sencillas los divide en **afasias fluida, no fluida y anómica.** En el tipo no fluida, la lesión se localiza en el área de Broca. El discurso es lento y el sujeto muestra gran dificultad para emitir palabras. Las personas con daño grave de dicha zona solo tienen dos o tres palabras con las cuales expresan toda una gama de significados y emociones. A veces, las palabras todavía conservadas corresponden a las utilizadas en el momento de la lesión o la apoplejía que originó la afasia.

En una modalidad de afasia fluida, la lesión se sitúa en el área de Wernicke. En dicho trastorno, el discurso en sí es normal y a veces el paciente habla de manera excesiva. Sin embargo, lo hablado abunda en jerga y neologismos casi ininteligibles. El enfermo tampoco entiende el significado de palabras pronunciadas o escritas, lo que deteriora otros aspectos del uso del lenguaje.

Otra presentación de afasia fluida es un cuadro clínico donde la persona habla relativamente bien y tiene comprensión auditiva satisfactoria, pero no puede relacionar o unir partes de palabras ni recordar otras; se le conoce como **afasia de conducción** porque, según se pensaba, provenía de lesiones del fascículo arqueado que conecta las áreas de Wernicke y Broca. Sin embargo, se debe a lesiones en la corteza auditiva y zonas vecinas en la circunvolución perisilviana

Cuando una lesión daña la circunvolución angular en el hemisferio categórico sin afectar las áreas de Wernicke o Broca, no hay problemas con el discurso ni con la comprensión de la información auditiva; en vez de ello, hay problemas para entender el lenguaje escrito o las imágenes, porque la información visual no se procesa ni transmite al área de Wernicke y el resultado es un cuadro llamado **afasia anómica.**

Las lesiones aisladas que causan los defectos selectivos descritos se observan en algunos pacientes, pero la destrucción encefálica suele ser más general; como consecuencia, aparecen varias formas de afasias. A menudo, la afasia es general (**global**), y afecta las funciones receptiva y expresiva. En tal situación, el discurso es escaso y no es fluido. La escritura es anómala en todas las afasias en las que también lo es el habla, pero no se han identificado los circuitos neuronales afectados. Además, los sordos que terminan por mostrar una lesión en el hemisferio categórico, pierden su habilidad de comunicarse en un lenguaje de signos.

Se ha observado que el **tartamudeo** se vincula con dominancia cerebral derecha y una hiperactividad amplia de la corteza cerebral y el cerebelo; esto incluye mayor actividad del área motora complementaria. Según informes, la estimulación de parte de dicha área produce **risa,** cuya duración e intensidad son proporcionales al grado del estímulo.

RECONOCIMIENTO DE CARAS

Una parte importante de los estímulos visuales va al lóbulo temporal inferior, sitio donde se almacenan las representaciones de objetos, en particular, de caras **(fig. 15-7)**. Estas son en especial importantes para diferenciar entre amigos y enemigos, y también el estado emocional de las personas que percibe el individuo.

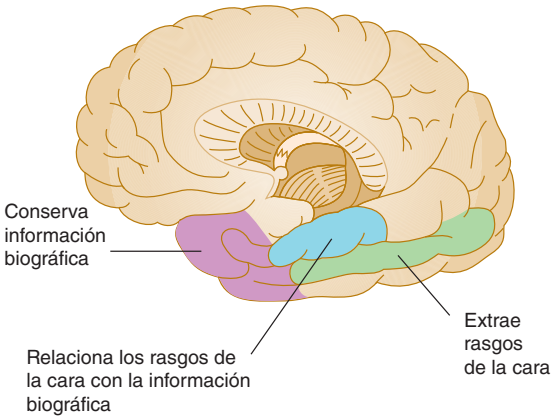


FIGURA 15-7 Áreas en el hemisferio cerebral derecho en sujetos diestros, que intervienen en el reconocimiento de las caras. Parte importante de los estímulos visuales de entrada pasa al lóbulo temporal inferior en donde se almacenan las representaciones de objetos, en particular caras. En los seres humanos, el almacenamiento y reconocimiento de caras está representado con mayor fuerza en el lóbulo temporal inferior derecho en sujetos que usan de forma predominante la mano derecha, aunque también interviene de modo activo el lóbulo izquierdo. (Modificado con autorización de Szpir M: Accustomed to your face. Am Sci 1992;80:539.)

En seres humanos, el almacenamiento y reconocimiento de rostros están representados de modo más evidente en el lóbulo temporal inferior derecho en sujetos diestros, si bien el lóbulo izquierdo también es activo. Las lesiones en dicha área causan **prosopagnosia,** que es la incapacidad de reconocer caras. La persona que muestra tal anomalía reconoce las formas y las reproduce. Identifica a las personas por su voz, y muchos pacientes de este tipo tienen respuestas autonómicas cuando perciben caras conocidas, a diferencia de lo que ocurre con las desconocidas. Sin embargo, no identifican las caras familiares o conocidas. El hemisferio izquierdo también se encuentra afectado, pero la participación del derecho es fundamental. La presencia de una respuesta de tipo autónomo a un rostro conocido, incluso sin reconocerlo, ha sido explicado al plantear la existencia de una vía dorsal separada para procesamiento de la información sobre caras, que permitiría el reconocimiento a nivel subconsciente.

LOCALIZACIÓN DE OTRAS FUNCIONES

La combinación de resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones para el estudio de personas que han sufrido apoplejías y lesiones craneoencefálicas ha aportado nuevos datos de los mecanismos por los que el procesamiento seriado de la información sensitiva origina las funciones cognitivas, el razonamiento, la comprensión y el lenguaje. El análisis de las regiones cerebrales que participan en los cálculos aritméticos ha permitido identificar dos áreas. En la porción inferior del lóbulo frontal izquierdo, se ha detectado un área encargada de todo lo referente a números y cálculos exactos. Las lesiones en el lóbulo frontal pueden ocasionar **acalculia,** deficiencia selectiva de las habilidades aritméticas. Se han identificado áreas alrededor de los surcos intraparietales de ambos lóbulos parietales que intervienen en las representaciones visuoespaciales de números, y probablemente contar con los dedos.

Dos estructuras subcorticales derechas intervienen en la navegación precisa en seres humanos; una es el hipocampo del lado derecho que interviene en el aprendizaje en que están situados los puntos geográficos y el otro es el núcleo caudado derecho, que facilita el desplazamiento a tales sitios. El cerebro de los varones es más grande comparado con el de las mujeres, por lo que se ha dicho que sus propiedades y habilidad espacial son superiores en la navegación.

Otras anomalías identificadas en individuos con lesiones corticales localizadas incluyen, por ejemplo, la incapacidad de dar nombre a animales, aunque está intacta su facultad de nombrar otros seres vivos así como objetos. Una persona con lesión parietal izquierda ha tenido dificultad con la segunda mitad de las palabras, pero no con la primera. Algunos individuos con lesiones parietooccipitales escriben solo consonantes y omiten las vocales. El perfil que emerge de estudios de este tipo es el de procesamiento seriado preciso de la información en áreas cerebrales localizadas. Los resultados de nuevas investigaciones de este tipo seguramente ampliarán en alto grado los conocimientos de las funciones de la neocorteza.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La memoria a largo plazo se divide en explícita (declarativa) e implícita (no declarativa). La primera se subdivide en semántica y episódica. La segunda, a su vez, en el uso de sensibilización, procedimientos, aprendizaje asociativo y aprendizaje no asociativo.
- La memoria declarativa o explícita comprende la intervención del hipocampo y del lóbulo temporal medial para su retención. La sensibilización depende de la neocorteza. La memoria funcional depende de la amígdala en lo que respecta a las respuestas emocionales y del cerebelo para las motoras. El aprendizaje no asociativo depende de varias vías reflejas.
- La plasticidad sináptica es la capacidad del tejido neuronal para cambiar, tal como se refleja en la potenciación a largo plazo o LTP (mayor eficacia de la actividad sináptica) o la depresión a largo plazo (LTD o disminución de la eficacia de la actividad sináptica) después de uso ininterrumpido. La habituación es una forma sencilla del aprendizaje en el cual un estímulo neutro se repite innumerables veces. La sensibilización es la generación duradera de respuestas postsinápticas intensificadas una vez que un estímulo al cual el sujeto se habituó "es confrontado" una o varias veces con un estímulo nocivo.
- La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por pérdida progresiva de la memoria a corto plazo, seguida por disminución general de la función cognitiva. Los signos citopatológicos característicos de dicha enfermedad son los "ovillos" de neurofibrillas intracelulares y las placas seniles extracelulares.
- Los hemisferios categórico y representacional se ocupan de los procesos de análisis seriado y de las relaciones visuoespaciales, respectivamente. Las lesiones en el primero originan trastornos de lenguaje y las que ocurren en el segundo, astereognosia.
- Las afasias son anomalías de las funciones del lenguaje, causadas por lesiones en el hemisferio categórico; se les clasifica en fluidas (área de Wernicke); no fluidas (área de Broca) y anómicas (circunvolución angular), con base en el sitio donde se hallan las lesiones cerebrales.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Varón de 27 años que experimentó lesión encefálica traumática como consecuencia de un accidente motociclístico. Estuvo inconsciente y fue llevado en forma inmediata a la sala de urgencias del hospital local. Se le practicaron una tomografía computarizada e intervenciones apropiadas. Seis meses después aún tenía déficit de la memoria. ¿Cuál de los siguientes planteamientos pares es acertado en cuanto a la relación entre una zona cerebral y un tipo de memoria?
   A. Hipocampo y memoria implícita
   B. Neocorteza y aprendizaje por asociación
   C. Lóbulo temporal medial y memoria explícita o declarativa
   D. Cincunvolución angular y memoria funcional
   E. Núcleo estriado y sensibilización.
2. El quiasma óptico y el cuerpo calloso fueron seccionados en un perro y se le cubrió el ojo izquierdo para enseñar al animal a ladrar cuando miraba un cuadrado rojo. Como paso siguiente se invirtió la maniobra, es decir, se descubrió el ojo derecho y se cubrió el izquierdo. En tal situación el animal:
   A. no reaccionará al cuadrado rojo porque ya no genera impulsos que lleguen a la corteza occipital derecha
   B. no reaccionará al cuadrado rojo porque el animal tiene hemianopsia bitemporal

C. no reaccionará al cuadrado rojo si también se seccionó la comisura posterior
D. reaccionará al cuadrado rojo solo después de "nuevo adiestramiento"
E. reaccionará rápidamente al cuadrado rojo a pesar de que no tiene impulsos que lleguen a la corteza occipital izquierda.

3. Varón de 32 años que tuvo epilepsia del lóbulo temporal medial por más de 10 años; lo que causó pérdida de la función del hipocampo en ambos lados. Como consecuencia cabría esperar que el paciente presentara:
   A. desaparición de los recuerdos lejanos
   B. pérdida de la memoria funcional activa
   C. pérdida de la capacidad de codificar hechos del pasado reciente, en la memoria a largo plazo
   D. pérdida de la capacidad de recordar caras y formas, pero no de recordar palabras impresas o habladas
   E. generación de respuestas emocionales inapropiadas cuando se recuerden hechos del pasado reciente.
4. Una mujer de 70 años sufrió una caída en un tramo de escaleras y se golpeó la cabeza en el borde de concreto de la acera. El traumatismo le produjo una hemorragia intracraneal intensa. Las manifestaciones que podrían presentar dependen del área más afectada del cerebro. ¿Cuál de los siguientes pares de respuestas es *incorrecta*?
   A. Daño del lóbulo parietal en el hemisferio "representativo": desatención y descuido unilateral
   B. Pérdida de las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert y zonas afines del prosencéfalo: pérdida de la memoria reciente
   C. Daño de los cuerpos mamilares: pérdida de la memoria reciente
   D. Daño de la cincunvolución angular en el hemisferio "categórico": afasia no fluida
   E. Daño del área de Broca en el hemisferio "categórico": habla lenta.
5. El hemisferio representativo es mejor que el categórico en:
   A. funciones del lenguaje
   B. identificación de objetos por su forma
   C. comprensión de palabras impresas
   D. comprensión de palabras habladas
   E. cálculos matemáticos.
6. Mujer de 67 años que mostró una apoplejía que lesionó el extremo posterior de la circunvolución temporal superior. La lesión del área de Wernicke en el hemisferio categórico origina:
   A. que haya perdido su memoria a corto plazo
   B. experimente afasia no fluida en la cual ella emite una voz lenta y trémula
   C. muestre el fenómeno de déjà vu
   D. hable rápidamente pero con palabras poco comprensibles, lo cual es característico de la afasia fluida
   E. pérdida de la capacidad de identificar caras, situación llamada prosopagnosia.
7. De las sustancias, estructuras o funciones siguientes: ¿cuál es la que tiene menor posibilidad de intervenir en la generación de LTP?
   A. Liberación de NO, activación de receptores para NMDA e hiperpolarización de membrana
   B. Disminución de Ca^{2+} en las neuronas presinápticas o postsinápticas, activación de receptores para NMDA y despolarización de membrana
   C. Activación de receptores para NMDA, descenso de la liberación de glutamato inducido por NO en una neurona presináptica y despolarización de membrana
   D. Aumento de Ca^{2+} en las neuronas presinápticas o postsinápticas, activación de receptores para NMDA y despolarización de membrana
   E. Aumento en la liberación de glutamato inducido por NO en una neurona presináptica, activación de receptores no NMDA, hiperpolarización de la membrana.
8. Una mujer de 79 años presentó dificultad para reconocer el camino de regreso a su casa después de caminatas matinales. El esposo también percibió que tardaba mucho más en hacer sus labores cotidianas en el hogar y parecía estar confusa. Él pensó que se debía solo a la "vejez", pero también teme que pudiera ser manifestación de la enfermedad de Alzheimer. De los planteamientos siguientes: ¿cuál es el signo definitivo de dicha enfermedad?
   A. Pérdida de la memoria a corto plazo
   B. La presencia de "ovillos" de neurofibrillas intracelulares y placas neuríticas extracelulares con un centro de péptidos de β-amiloide
   C. Mutación en los genes que codifican la proteína precursora de amiloide (APP) en el cromosoma 21
   D. Inversión rápida de signos con el empleo de inhibidores de acetilcolinesterasa
   E. Desaparición de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Aimone JB, Wiles J, Gage FH: Computational influence of adult neurogenesis on memory encoding. Neuron 2009;61:187.

Andersen P, Morris R, Amaral D, Bliss T, O'Keefe J: *The Hippocampus Book*. Oxford University Press, 2007.

Bird CM, Burgess N: The hippocampus and memory: Insights from spatial processing. Nature Rev Neurosci 2008;9:182.

Eichenbaum H: A cortical-hippocampal system for declarative memory. Nat Neurosci Rev 2000;1:41.

Goodglass H: *Understanding Aphasia*. Academic Press, 1993.

Ingram VM: Alzheimer's disease. Am Scientist 2003;91:312.

Kandel ER: The molecular biology of memory: A dialogue between genes and synapses. Science 2001;294:1028.

LaFerla FM, Green KN, Oddo S: Intracellular amyloid-β in Alzheimer's disease. Nature Rev Neurosci 2007;8:499.

Ramus F: Developmental dyslexia: Specific phonological defect or general sensorimotor dysfunction. Curr Opin Neurobiol 2003;13:212.

Russ MD: Memories are made of this. Science 1998;281:1151.

Selkoe DJ: Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. Nature 1999;399 (Suppl): A23.

Shaywitz S: Dyslexia. N Engl J Med 1998;338:307.

Squire LR, Stark CE, Clark RE: The medial temporal lobe. Annu Rev Neurosci 2004;27:279.

Squire LR, Zola SM: Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. Proc Natl Acad Sci 1996;93:13515.

SECCIÓN III

Fisiología endocrina y de la reproducción

La función que desempeña el sistema endocrino es mantener la homeostasis de todo el cuerpo y esto se logra mediante la coordinación de vías de señalización hormonal que regulan la actividad celular en los órganos terminales de todo el organismo. Los mecanismos endocrinos también se ocupan de la capacidad de los seres humanos para procrear y de la maduración sexual que es necesaria para esta función. Las **glándulas endocrinas** características están dispersas en todo el organismo y secretan **hormonas** hacia el sistema circulatorio, por lo general mediante la secreción hacia el líquido intersticial sin mediar conductos. Los **órganos efectores** expresan receptores que se unen a la hormona específica para iniciar una respuesta celular. El sistema endocrino puede contrastarse con la regulación neural de las funciones que se abordaron en la sección previa. Los efectores endocrinos suelen proporcionar una regulación "transmitida" de múltiples tejidos y órganos en forma simultánea en la que la especificidad es proporcionada por la expresión de receptores relevantes. Un cambio en las condiciones ambientales, por ejemplo, a menudo precisa una respuesta integrada a través de muchos órganos y sistemas. Por otra parte, la regulación neural, suele tener una delimitación espacial fina, como la capacidad para contraer apenas un solo músculo. No obstante, los dos sistemas deben funcionar en colaboración para permitir la estabilidad minuto a minuto y también a largo plazo del medio interno del cuerpo.

Las hormonas son los mensajeros solubles del sistema endocrino y se clasifican en esteroides, péptidos y aminas (véanse caps. 1 y 2). Las hormonas esteroides pueden cruzar la membrana plasmática lipídica de las células y por lo general se unen a receptores intracelulares. Las hormonas peptídicas y aminas se unen a receptores presentes en la superficie celular. Las hormonas esteroides son producidas por la corteza suprarrenal (véase cap. 20), las gónadas, los testículos (véase cap. 23) y los ovarios (véase cap. 22), además de las hormonas esteroides que se sintetizan por la placenta durante el embarazo (véase cap. 22). Las hormonas aminas son derivados del aminoácido tirosina y son sintetizadas por la glándula tiroides (véase cap. 19) y la médula suprarrenal (véase cap. 20). Es interesante que la hormona tiroidea derivada de la tirosina funcione más como un esteroide que como una hormona peptídica al unirse a un receptor intracelular. No obstante, la mayor parte de las hormonas son péptidos y por lo general se sintetizan como preprohormonas antes de ser desdobladas primero para formar prohormonas en el retículo endoplásmico y luego en la hormona activa en las vesículas secretoras.

Las enfermedades del sistema endocrino son múltiples. De hecho, los trastornos endocrinos y metabólicos figuran entre los padecimientos más frecuentes en países desarrollados, sobre todo cuando la nutrición y el acceso a los servicios de atención a la salud son generosos y se identifica a los individuos con alto riesgo mediante la detección sistemática. Se presentan por lo menos 11 trastornos endocrinos y metabólicos en 5% o más de la población estadounidense adulta, entre ellos, diabetes mellitus, osteopenia, dislipidemia, síndrome metabólico y tiroiditis. Por ejemplo, la diabetes tipo 2 es uno de los padecimientos endocrinos más frecuentes del siglo XXI y conlleva una incapacidad del organismo para responder a la insulina. La hiperglucemia consecutiva lesiona muchos tejidos y da por resultado complicaciones secundarias (véase cap. 24). En gran parte, la prevalencia considerable y creciente de diabetes y otros trastornos metabólicos se basa en la gran prevalencia de obesidad que se observa en los países desarrollados, de manera que hasta un tercio de la población adulta estadounidense se considera en la actualidad obesa y dos tercios con preobesidad. En realidad, con base en un estudio de 2009, la obesidad también afecta a 28% de los niños estadounidenses de 12 a 17 años y si bien es muy baja la prevalencia actual de la diabetes tipo 2 en niños, es de esperar que esta aumente en forma correspondiente. Asimismo, diversos trastornos endocrinos son más frecuentes en grupos étnicos específicos, o en uno de los géneros sexuales. En general, la morbilidad de los trastornos endocrinos y metabólicos, con sus manifestaciones y complicaciones diversas, representa una crisis de salud pública importante e incluso resalta una escasez nacional evidente de endocrinólogos capacitados. En consecuencia, muchos trastornos endocrinos deben ser atendidos por médicos de atención primaria.

CAPÍTULO 16

Conceptos básicos de la regulación endocrina

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las hormonas y la forma en que contribuyen a los mecanismos homeostáticos de todo el cuerpo.
- Comprender las características químicas de las diferentes clases de hormonas y de qué forma determina esto su mecanismo de acción en las células blanco.
- Definir cómo se sintetizans y secretan las hormonas por las células de las glándulas endocrinas, lo cual comprende la forma en que las hormonas peptídicas se desdoblan a partir de precursores de mayor tamaño molecular.
- Explicar la importancia de los transportadores de proteína en la sangre para las hormonas hidrófobas y los mecanismos que determinan las concentraciones de hormonas libres en la circulación.
- Comprender los principios de control retroalimentario de liberación de las hormonas y su importancia para la homeostasis.
- Comprender los principios que determinan los estados patológicos resultantes de la producción excesiva o insuficiente de hormonas clave.

INTRODUCCIÓN

En esta sección del texto se abordan las diversas glándulas endocrinas que controlan la función de múltiples órganos y sistemas del cuerpo. En general, la fisiología endocrina se ocupa del mantenimiento de diversos aspectos de la **homeostasis.** Los mediadores de tales mecanismos de control son factores solubles que se conocen como **hormonas.** La palabra hormona se deriva del griego *horman*, que significa poner en movimiento. Como preparación para las descripciones específicas de los diversos sistemas endocrinos y sus hormonas, en este capítulo se revisan algunos conceptos de la regulación endocrina que son comunes a todos los sistemas.

Otra característica de la fisiología endocrina que cabe tener presente es que, a diferencia de otros sistemas fisiológicos que se abordan en esta obra, el sistema endocrino no se puede definir claramente a lo largo de líneas anatómicas; más bien, este es un sistema de glándulas distribuido y de mensajeros circulantes que a menudo es estimulado por el sistema nervioso central o el sistema nervioso autónomo.

EVOLUCIÓN DE LAS HORMONAS Y SUS ACCIONES SOBRE LAS CÉLULAS TERMINALES (BLANCO)

Como se señaló en la introducción a esta sección, las hormonas comprenden esteroides, aminas y péptidos. Las hormonas peptídicas son con mucho las más numerosas. Muchas hormonas se agrupan en familias que reflejan sus semejanzas estructurales así como las similitudes de los receptores que activan. Sin embargo, el número de hormonas y su diversidad aumenta conforme se avanza de las formas de vida simple hasta las más complejas, lo que refleja las dificultades añadidas para lograr la homeostasis en los organismos más complejos. Por ejemplo, algunas de las hormonas peptídicas son heterodímeros que comparten una cadena α común y la especificidad la confiere la cadena β. En el caso específico de la hormona estimulante de tiroides (TSH), la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) hay indicios de que las cadenas β distintivas se originan en una serie de duplicaciones de un gen ancestral común. Aún más, para estas y otras hormonas, dicha evolución

molecular implica la necesidad de que también evolucionen los receptores de las hormonas a fin de que permitan la propagación de las acciones y la especificidad de la hormona. Esto se logró mediante la evolución concomitante de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) y las tirosinas cinasas de receptor que median los efectos de hormonas peptídicas y aminas que actúan sobre la superficie celular (véase cap. 2). No obstante, las relaciones ancestrales subyacentes a veces vuelven a surgir en la reactividad cruzada que puede observarse cuando las hormonas aumentan a concentraciones extraordinariamente altas (p. ej., tumores endocrinos).

Las hormonas esteroides y tiroideas se distinguen por sus puntos de acción predominantemente intracelulares, ya que pueden difundirse libremente a través de la membrana celular. Se unen a una familia de proteínas en gran parte citoplásmicas que se conocen como receptores nucleares. Tras la unión al ligando, el complejo receptor-ligando se traslada al núcleo donde se homodimeriza y se asocia a un receptor nuclear unido a un ligando distinto para formar un heterodímero. En cualquier caso, el dímero se une al DNA para incrementar o disminuir la transcripción génica en el tejido terminal. Los miembros individuales de la familia de receptores nucleares tienen un grado considerable de homología, lo que tal vez implica un gen ancestral común, y comparten muchos dominios funcionales, como los dedos de cinc que permiten la unión al DNA. Sin embargo, las variaciones de la secuencia permiten la especificidad por ligando y también la unión a motivos de DNA específicos. De esta manera, la transcripción de genes distintivos es regulada por hormonas individuales.

SECRECIÓN HORMONAL

SÍNTESIS Y PROCESAMIENTO

La regulación de la síntesis hormonal depende desde luego de su naturaleza química. En el caso de las hormonas peptídicas y también de los receptores de hormona, la síntesis es controlada de manera predominante al nivel de la transcripción. Por lo que respecta a las hormonas aminas y esteroides, la síntesis es controlada de manera indirecta regulando la producción de enzimas sintéticas clave, y también por la disponibilidad de sustrato.

Es interesante que la mayor parte de hormonas peptídicas al principio se sinteticen como cadenas polipeptídicas mucho más grandes y luego se procesen en el interior de la célula por proteasas específicas para generar la molécula de hormona final. En algunos casos, múltiples hormonas se derivan del mismo precursor inicial, lo que depende de los pasos específicos del procesamiento que se presentan en un determinado tipo de célula. Al parecer esto brinda un grado de "economía" genética. También es notable que los propios precursores hormonales sean típicamente inactivos. Este puede ser un mecanismo que proporcione una medida adicional del control regulador o, en el caso de las hormonas tiroideas, puede determinar la zona de máxima disponibilidad hormonal.

La síntesis de todas las proteínas y los péptidos señalados con anterioridad está sujeta a los mecanismos normales del control transcripcional que tienen lugar en la célula (véase cap. 2). Además, se prevé la regulación muy específica por otras hormonas, ya que las regiones reguladoras de muchos genes de hormonas peptídicas contienen motivos de fijación para los receptores nucleares antes señalados. Por ejemplo, la hormona tiroidea suprime directamente la expresión de TSH a través del receptor de hormona tiroidea. Tales mecanismos específicos para regular la transcripción hormonal son esenciales para la función de los circuitos de retroalimentación, como se describe a detalle más adelante. En algunos casos, la abundancia de algunas hormonas también es regulada a través de efectos sobre la traducción. Por ejemplo, el incremento de las concentraciones de glucosa en la circulación estimula la traducción de mRNA de insulina. Estos efectos son mediados por la capacidad de la glucosa para aumentar la interacción del mRNA de insulina con proteínas de unión a RNA específicas, que aumentan su estabilidad y favorecen su traducción. El efecto neto es la regulación más precisa y oportuna de las concentraciones de insulina, y por tanto de metabolismo energético, que lo que se lograría solo con la regulación transcripcional.

Los precursores de hormonas peptídicas son procesados por medio del aparato celular que controla las proteínas destinadas a exportación, lo que comprende el tránsito a través de microvesículas específicas donde la forma polipeptídica puede desdoblarse en las hormonas activas finales. Las hormonas maduras también están sujetas a diversos pasos de procesamiento postraduccional (como la glucosilación), que pueden influir en su actividad biológica final o en su estabilidad en la circulación. Por último, todas las hormonas entran en la vía secretora inespecífica o regulada (véase cap. 2).

SECRECIÓN

La secreción de muchas hormonas es a través de un proceso de exocitosis de gránulos almacenados, como se señaló en el capítulo 2. El aparato exocitótico es activado cuando el tipo de célula que sintetiza y almacena la hormona en cuestión es activado por una señal específica, por ejemplo, un neurotransmisor o un factor de liberador de péptido. Sin embargo, hay que contrastar la secreción de las hormonas almacenadas con la de aquellas que se liberan de manera continua por las difusiones (p. ej., esteroides). El control de la secreción de estas últimas moléculas ocurre a través de influencias cinéticas sobre las enzimas sintéticas o proteínas transportadoras que intervienen en la producción de hormonas. Por ejemplo, la proteína reguladora aguda esteroidógena (StAR) es una proteína lábil cuya expresión, activación y desactivación es regulada por cascadas de señalización intracelular y sus efectores, como diversas proteínas cinasas y fosfatasas. La StAR transporta el colesterol de la membrana externa a la interna de la mitocondria. Debido a que este es un primer paso que limita la rapidez de la síntesis del precursor de esteroide, pregnenolona, este arreglo permite cambios en la velocidad de la síntesis de esteroide, y por tanto en su secreción, en respuesta a señales homeostáticas como son las hormonas tróficas, las citocinas y el estrés **(fig. 16-1)**.

Una complejidad adicional relativa a la secreción hormonal tiene que ver con el hecho de que algunas hormonas son secretadas de manera intermitente o pulsátil. Las tasas de secreción pueden incrementarse al máximo y disminuir en relación con los ritmos circadianos, en respuesta a los horarios de las comidas o según lo regulan otros factores generadores de patrones cuya periodicidad puede fluctuar desde milisegundos hasta años. La secreción intermitente suele relacionarse con la actividad de osciladores en el hipotálamo que regulan el potencial de membrana de las neuronas, secretando a su vez factores liberadores de hormonas hacia el flujo sanguíneo hipofisario que luego producen la liberación de las hormonas

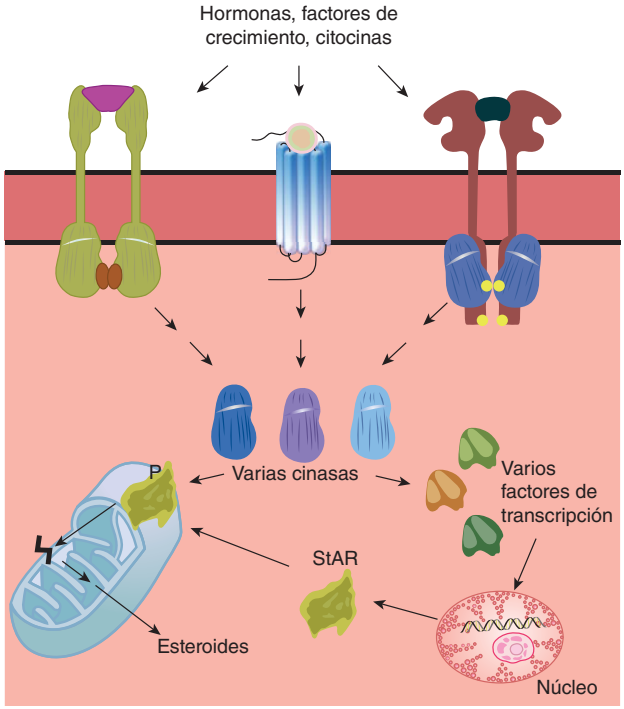


FIGURA 16-1 Regulación de la biosíntesis de esteroides por la proteína reguladora aguda esteroidógena (StAR). Las señales extracelulares activan a las cinasas intracelulares que, a su vez, fosforilan factores de transcripción que regulan por incremento la expresión de StAR. StAR es activada por la fosforilación y facilita el transporte de colesterol desde la capa de la membrana mitocondrial externa a la interna. Esto permite la conversión de colesterol en pregnenolona, que es el primer intermediario en la vía biosintética de esteroides.

hipofisarias y otras más corriente abajo de una manera intermitente similar (véanse caps. 17 y 18). Hay pruebas de que estos pulsos hormonales transmiten información diferente a los tejidos terminales (blanco) sobre los que actúan hasta que la exposición es constante a una sola concentración de la hormona. Desde una perspectiva terapéutica, la secreción pulsátil puede plantear dificultades si, a causa de la deficiencia, resulta necesario reemplazar una hormona específica que normalmente es secretada de esta manera.

TRANSPORTE SANGUÍNEO DE HORMONAS

Además de la tasa de secreción y sus características (constante frente a pulsátil), diversos factores influyen en las concentraciones circulantes de hormonas. Estos comprenden las tasas de degradación hormonal o de absorción, la unión a receptores y la disponibilidad de receptores, así como la afinidad de una determinada hormona por transportadores plasmáticos (fig. 16-2). La estabilidad influye en la semivida circulante de una determinada hormona y tiene repercusiones terapéuticas para la hormonoterapia restitutiva, además de las planteadas por la secreción pulsátil, como se señaló antes.

Los transportadores plasmáticos de hormonas específicas desempeñan diversas funciones importantes. En primer lugar, son un reservorio de hormonas inactivas y por tanto representan una reserva hormonal. Suele evitarse la degradación o absorción de hormonas ligadas. Por consiguiente, la reserva de hormonas ligadas permite que las fluctuaciones de las concentraciones hormonales sean suaves en el curso del tiempo. Los transportadores plasmáticos también restringen el acceso de hormonas a algunos lugares. Por último, los transportadores plasmáticos son decisivos para modular las concentraciones de la hormona libre en cuestión. Es típico que solo la hormona libre tenga actividad biológica en los tejidos terminales o que pueda mediar la regulación retroalimentaría (véase adelante) pues es la única forma posible de lograr acceso al espacio extravascular.

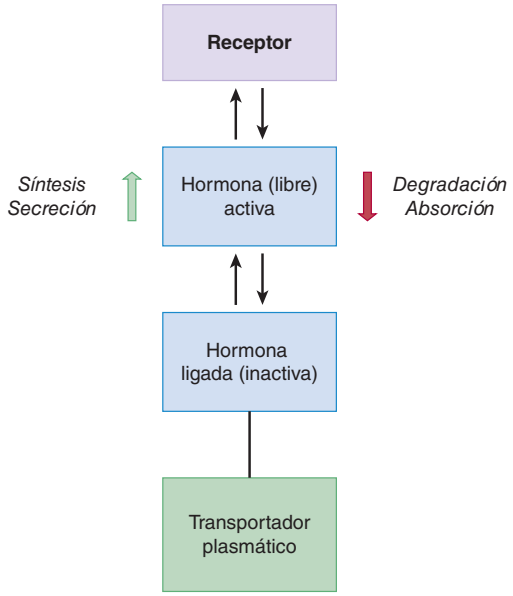


FIGURA 16-2 Resumen de los factores que determinan la concentración de hormonas que circulan libremente en el torrente sanguíneo. Se muestran los factores que aumentan (flecha verde hacia arriba) o disminuyen (flecha roja hacia abajo) las concentraciones hormonales. Las hormonas libres también se equilibran con las formas unidas a receptores o proteínas transportadoras plasmáticas.

Las catecolaminas y la mayor parte de las hormonas peptídicas son solubles en el plasma y se transportan como tales. En cambio, las hormonas esteroides son hidrófobas y en su mayor parte están unidas a las proteínas de gran tamaño llamadas **proteínas transportadoras a esteroides** (**SBP, *steroid binding proteins***), que son sintetizadas en el hígado. En consecuencia, solo pequeñas cantidades de la hormona libre están disueltas en el plasma. En concreto, la **globulina transportadora de hormona sexual** (**SHBG, *sex hormone-binding globulin***) es una glucoproteína que se une a las hormonas sexuales, testosterona y 17β-estradiol. La transcortina se une a la progesterona, el cortisol y otros corticoesteroides.

El complejo SBP-hormona y la hormona libre se encuentran en equilibrio en el plasma y solo la hormona libre puede difundirse a través de membranas celulares. Las SBP tienen tres funciones principales: aumentan la solubilidad de las hormonas de base lipídica en la sangre y disminuyen la rapidez de eliminación de hormona en la orina al evitar que las hormonas se filtren en el riñón, según se señaló antes. Representan una fuente de hormonas en la circulación sanguínea que puede liberar hormona libre a medida que se

modifica el equilibrio. Se deduce que una manera adicional de regular la disponibilidad de hormonas que se unen a las proteínas transportadoras, como los esteroides, consiste en regular la expresión y la secreción de las propias proteínas transportadoras. Es un mecanismo decisivo que, por ejemplo, regula la disponibilidad de hormonas tiroideas (véase cap. 19).

En condiciones fisiopatológicas algunos fármacos pueden alterar las concentraciones de proteínas transportadoras o desplazar hormonas que se unen a ellas. Además, algunas proteínas fijadoras se unen a múltiples hormonas (p. ej., SHBG). Tales observaciones pueden tener repercusiones clínicas en la homeostasis endocrina, ya que se necesitan hormonas libres para la retroalimentación y el control de sus tasas de síntesis y secreción (véase adelante).

Por último, la relación anatómica de los lugares de liberación y acción de las hormonas puede tener una participación clave en su regulación. Por ejemplo, diversas hormonas son destruidas en su paso por la circulación pulmonar o el hígado. Esto puede reducir de manera notable el periodo temporal en el cual puede actuar una determinada hormona.

ACCIÓN DE LAS HORMONAS

Las hormonas ejercen una amplia gama de acciones distintivas sobre un enorme número de células terminales para efectuar cambios en el metabolismo, liberar otras hormonas y sustancias reguladoras, efectuar cambios en la actividad de los conductos iónicos y para el crecimiento celular, entre otras **(recuadro clínico 16-1)**. Por último, la acción concertada de las hormonas en el organismo asegura el mantenimiento de la homeostasis. De hecho, todas las hormonas afectan en cierto grado a la homeostasis. Sin embargo, un subgrupo de hormonas, que comprenden hormona tiroidea, cortisol, hormona paratiroidea, vasopresina, los mineralocorticoides y la insulina son factores clave que contribuyen a la homeostasis **(cuadro 16-1)**. En los capítulos subsiguientes se describe con detalle los efectos biológicos precisos de estas moléculas.

CUADRO 16-1 Principales hormonas que contribuyen a la homeostasis

Hormona	Fuente	Acción
Hormona tiroidea	Tiroides	Controla el metabolismo basal en casi todos los tejidos
Cortisol	Corteza suprarrenal	Metabolismo energético; acción permisiva para otras hormonas
Mineralocorticoides	Corteza suprarrenal	Regula el volumen plasmático a través de efectos en los electrólitos séricos
Vasopresina	Hipófisis posterior	Regula la osmolalidad plasmática a través de efectos en la excreción de agua
Hormona paratiroidea	Paratiroides	Regula las concentraciones de calcio y fósforo
Insulina	Páncreas	Regula la concentración plasmática de glucosa

Las hormonas hidrófilas, incluidos los péptidos y las catecolaminas, ejercen sus efectos agudos al unirse a los receptores de superficie celular. La mayor parte de estas pertenece a la familia de GPCR. Por otra parte, las hormonas hidrófobas, ejercen sus acciones de manera predominante a través de receptores nucleares. Existen dos clases de receptores nucleares que son importantes en

RECUADRO CLÍNICO 16-1

Cáncer de mama

El carcinoma de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres y cada año se diagnostica en todo el mundo alrededor de 1 millón de casos nuevos. La proliferación de más de dos tercios de los tumores de mama es impulsada por la hormona ovárica, estrógeno, por el hecho de que las células tumorales expresan altas concentraciones de receptores de estrógenos (ER) modificados después de la traducción. Se ha sabido por más de 100 años la importancia clínica de estos hallazgos moleculares, desde que el cirujano escocés, Sir Thomas Beatson informó retraso del avance de la enfermedad en pacientes con carcinoma de mama avanzado tras la extirpación de sus ovarios. En tiempos modernos, la determinación de si un carcinoma de mama en concreto es o no **positivo para ER**, es una prueba diagnóstica decisiva útil como guía para las decisiones terapéuticas, y también como un factor pronóstico importante. Los tumores que expresan ER suelen ser de grado menos avanzado y las pacientes con estos tumores tienen una mejor tasa de supervivencia (aunque esto último tal vez se deba, al menos en parte a la disponibilidad de opciones de tratamiento excelente para los tumores que expresan ER en comparación con los que no expresan ER (véase adelante).

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los tumores de mama que responden a estrógenos dependen de la presencia de la hormona para su crecimiento. En los tiempos modernos, a las células se les puede privar de los efectos del estrógeno por medios farmacológicos, en vez de recurrir a la ovariectomía. El **tamoxifeno** y compuestos relacionados inhiben de manera específica el receptor y también pueden acelerar su degradación. En las mujeres posmenopáusicas, en las que el estrógeno se deriva del metabolismo de la testosterona en los tejidos extragonadales más que de los ovarios, los **inhibidores de aromatasa** inhiben la conversión de andrógenos en estrógenos y de esta manera privan a las células tumorales de su señal decisiva para la proliferación persistente.

fisiología endocrina. El primero de estos es la estimulación directa de la transcripción a través de la inducción de la fijación de un coactivador transcripcional cuando se fija ligando hormonal. En la segunda clase, la unión de la hormona desencadena un desalojamiento simultáneo de un correpresor transcripcional y alistamiento de un coactivador. La última clase de receptor permite una gama dinámica más amplia de regulación de los genes a los que se dirige la hormona en cuestión.

En los últimos años, ha resultado evidente que diversos receptores de esteroides y otras hormonas hidrófobas son extranucleares y algunos pueden estar presentes incluso en la superficie celular. La caracterización de tales receptores a un nivel molecular, sus vías de señalización asociadas y de hecho las pruebas de su existencia se han complicado por la capacidad de las hormonas hidrófobas para difundirse de manera relativamente libre hacia todos los espacios celulares. Se ha propuesto que estos **receptores extranucleares,** algunos de los cuales tienen una relación estructural o incluso son idénticos a los receptores nucleares más característicos, median las respuestas rápidas a los esteroides y a otras hormonas que no precisan alteraciones de la transcripción génica. Por tanto, los efectos fisiológicos en estos receptores pueden ser diferentes de los que característicamente se relacionan con una determinada hormona. Se están acumulando pruebas, por ejemplo, de que los receptores para estrógeno en la membrana plasmática pueden mediar la vasodilatación arterial aguda y también reducir hipertrofia cardiaca en condiciones fisiopatológicas. Funciones como estas contribuyen a las diferencias de la prevalencia de enfermedad cardiovascular en las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. En cualquier caso, este campo activo de investigación biomédica posiblemente ampliará nuestros horizontes en relación con la gama completa de acción de las hormonas esteroides.

PRINCIPIOS DEL CONTROL RETROALIMENTARIO

Un principio general que es decisivo para la fisiología endocrina es el de la **regulación por retroalimentación;** este postula que la respuesta de las células efectoras a la acción hormonal, más tarde causará una respuesta que genere "retroalimentación" para controlar el órgano endocrino que inició el estímulo. La retroalimentación puede regular la liberación adicional de la hormona mediante un circuito de retroalimentación negativo (o muy poco común) positivo. La retroalimentación positiva tiene que ver con la intensificación o la estimulación continuada del mecanismo/estímulo de liberación original. Tales mecanismos realmente solo se observan cuando es necesario obtener el impulso para un desenlace final, como el parto. La retroalimentación negativa es un mecanismo de control mucho más frecuente y consiste en la inhibición o la amortiguación del mecanismo o estímulo de liberación hormonal inicial. En la figura 16-3 se muestra un esquema general de la inhibición retroalimentaria de los ejes endocrinos.

En general, el sistema endocrino utiliza una red de respuestas de retroalimentación para mantener un estado de equilibrio. Este último puede explicarse utilizando la osmolalidad sanguínea como un ejemplo (fig. 16-4). La osmolalidad de la sangre del ser humano debe mantenerse dentro de un intervalo fisiológico de 275 a 299 mOsm y para mantener la homeostasis esta variable no debe superar

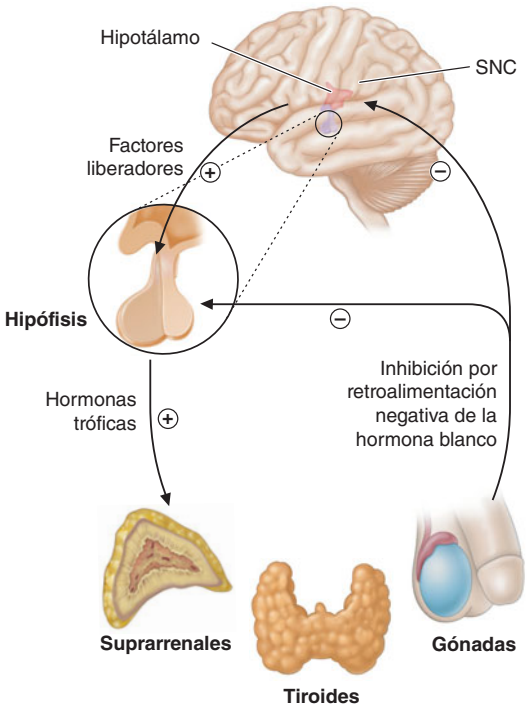


FIGURA 16-3 Resumen de los circuitos de retroalimentación que regulan los ejes endocrinos. SNC, sistema nervioso central. (Reproducido con autorización de Jameson JL (editor): *Harrison's Endocrinology* 2nd ed. New York, NY: McGraw Hill, 2010.)

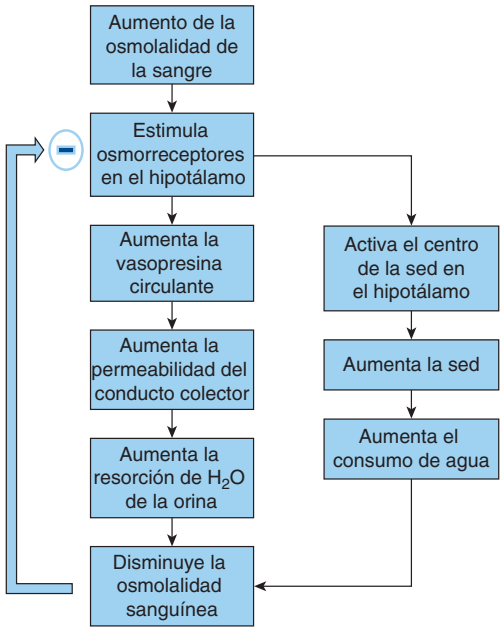


FIGURA 16-4 Circuito de retroalimentación que garantiza la homeostasis de la osmolalidad sanguínea. Un incremento de la osmolalidad sanguínea desencadena el mecanismo de la sed, así como la conservación renal de agua por medio de la liberación de vasopresina por el hipotálamo. Los dos resultados disminuyen y normalizan de nuevo la osmolalidad sanguínea, lo cual produce retroalimentación para terminar la señalización hipotalámica.

ese intervalo. A fin de asegurarse de que la osmolalidad no cambie en el contexto de un sistema abierto, operan procesos que añadirán o retirarán agua del sistema para garantizar una osmolalidad constante. La osmolalidad de la sangre aumenta con la deshidratación y disminuye con la sobrehidratación. Si la osmolalidad de la sangre aumenta fuera del intervalo ideal (en 10 mOsm o más), se activan los osmorreceptores. Estos señalan la liberación de la hormona peptídica vasopresina hacia la circulación (por la hipófisis), la cual actúa sobre el túbulo colector renal e incrementa la permeabilidad de la membrana plasmática al agua a través de la inserción de una proteína llamada acuaporina. El agua luego es desplazada de la orina hacia la circulación mediante un transporte transcelular. La resorción de agua de la orina a la sangre restablece el intervalo fisiológico de la osmolalidad de la sangre. La disminución de la osmolalidad sanguínea ejerce luego una retroalimentación negativa sobre las células del hipotálamo y la hipófisis y se inhibe la liberación de vasopresina, lo que significa que se reduce la resorción de agua de la orina. En el capítulo 38 se encuentran más detalles de esta colaboración entre los riñones, el hipotálamo y la hipófisis.

Los sistemas de control por retroalimentación negativa como los que ya se mencionaron, son los sistemas de retroalimentación u homeostáticos más frecuentes en el organismo. Otros ejemplos son la regulación de la temperatura (véase cap. 17) y la regulación de la concentración sanguínea de glucosa (véase cap. 24). Los circuitos de control mediante retroalimentación también proporcionan estrategias diagnósticas para valorar a los pacientes en quienes se sospechan trastornos endocrinos. Por ejemplo, cuando se valora el hipotiroidismo, las concentraciones normales de TSH (véase cap. 19) tienden a descartar un defecto primario al nivel de la propia glándula tiroides y más bien señalan que se debiera buscar un defecto al nivel de la adenohipófisis. En cambio, si hay incremento de la TSH, esto indica que se ha perdido la capacidad normal de la hormona tiroidea circulante para suprimir la síntesis de TSH, lo cual probablemente se deba a una reducción de la capacidad de la glándula tiroides para sintetizar la hormona **(recuadro clínico 16-2)**.

TIPOS DE TRASTORNOS ENDOCRINOS

Es pertinente analizar de manera breve los tipos de estados patológicos en los que se puede alterar la fisiología endocrina. En los capítulos subsiguientes se revisan detalles adicionales de dichos estados.

DEFICIENCIA HORMONAL

Las deficiencias de hormonas particulares son muy frecuentes cuando ocurre destrucción de la estructura glandular que interviene en su producción, a menudo como resultado de un ataque autoinmunitario inapropiado. Por ejemplo, en la diabetes tipo 1, las células β del páncreas son destruidas y esto da por resultado la incapacidad para sintetizar insulina, a menudo a una edad muy joven. Asimismo, surgen deficiencias hormonales cuando hay mutaciones hereditarias en los factores que intervienen en su liberación o en los receptores para estos factores liberadores. Los defectos del aparato enzimático necesario para la producción de hormonas, o una falta de precursores apropiados (p. ej., la deficiencia de yodo conduce a hipotiroidismo), también reducirá la cantidad de hormonas importantes disponibles para las necesidades corporales.

RESISTENCIA HORMONAL

Muchas de las consecuencias de la deficiencia hormonal pueden reproducirse en estados patológicos en los que se sintetizan y se

RECUADRO CLÍNICO 16-2

Valoración del paciente con enfermedades endocrinas sospechadas

A diferencia de muchos de los trastornos de órganos y sistemas individuales que se abordan en otros capítulos de esta obra, los síntomas de enfermedades endocrinas pueden ser diversos por el número de sistemas corporales que son afectados por la acción hormonal. Asimismo, muchas glándulas endocrinas son relativamente inaccesibles a la exploración física y directa. Por tanto, se deben diagnosticar los trastornos endocrinos con base en los síntomas que producen junto con las pruebas bioquímicas apropiadas. Los radioinmunoanálisis de hormonas específicas siguen siendo el elemento fundamental del diagnóstico endocrinológico y se puede utilizar para establecer las concentraciones en estado de equilibrio así como los cambios dinámicos de la hormona en cuestión (para esto último es necesario el muestreo de sangre repetido). Además, los principios de la regulación retroalimentaria de síntesis y liberación de hormonas permiten al médico señalar la posible utilidad de cualquier defecto al comparar las concentraciones de hormonas en el mismo eje. Por ejemplo, si las concentraciones de testosterona están bajas pero las de hormona luteinizante (LH) están altas, esto indica que las pruebas no pueden responder a la LH. Por el contrario, si la testosterona y la LH están bajas, es más probable que el problema sea al nivel de la hipófisis. Las hormonas sintéticas también se pueden administrar en forma exógena para valorar si un incremento de las concentraciones basales de una determinada hormona pueden suprimirse o si las concentraciones anormalmente bajas pueden estimularse mediante un fármaco pertinente que tenga acción corriente arriba. Un ejemplo de aplicar este tipo de razonamiento a la valoración del hipotiroidismo sospechado se proporciona en la **figura 16-5**.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento apropiado de los trastornos endocrinos depende de su base fundamental. Por ejemplo, si una hormona específica o su factor de liberación son deficientes, suele ser necesaria la hormonoterapia de remplazo para disminuir los síntomas así como los resultados negativos a largo plazo (fig. 16-5).

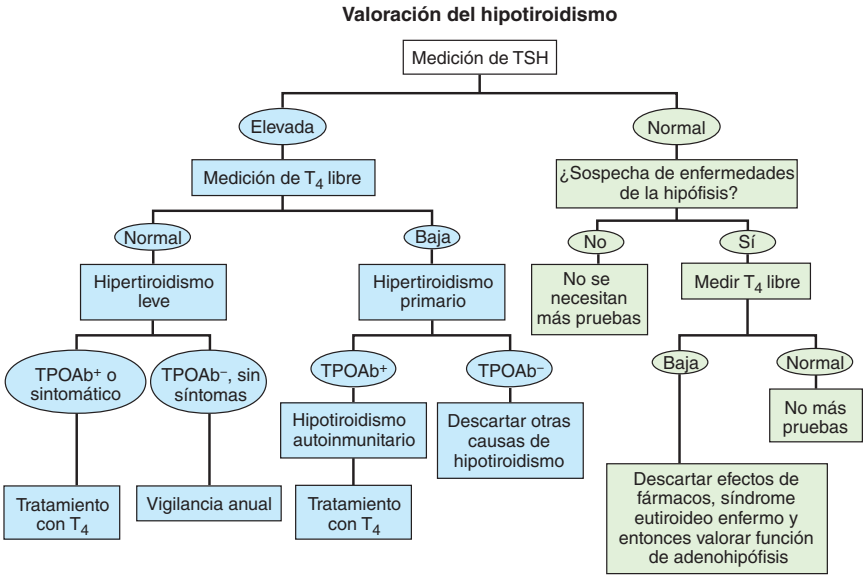


FIGURA 16-5 Resumen de una estrategia para la valoración del hipotiroidismo mediante estudios de laboratorio. TSH, hormona estimulante de tiroides; T_4, hormona tiroidea, TPOAb$^+$ positivo para autoanticuerpos a la peroxidasa tiroidea; TPOAb$^-$, no están presentes los anticuerpos antiperoxidasa. (Reproducido con autorización de Jameson JL (editor): *Harrison's Endocrinology* 2nd ed. New York, NY: McGraw Hill, 2010.)

liberan concentraciones adecuadas de una determinada hormona, pero los tejidos terminales se vuelven resistentes a los efectos de la hormona. De hecho, suele haber una producción excesiva de la hormona que interviene en estos trastornos porque los circuitos de retroalimentación que en condiciones normales sirven para inactivar la síntesis de hormonas o su secreción se desensibilizan del mismo modo. Las mutaciones en los receptores hormonales (en concreto receptores nucleares) pueden originar síndromes hereditarios de resistencia hormonal. Tales síndromes, si bien son relativamente infrecuentes, por lo general producen resultados graves que han permitido esclarecer la biología celular básica de la señalización hormonal. También se observa la resistencia funcional a las hormonas que ocurre con el tiempo. La resistencia se origina por una insuficiencia relativa de la señalización de receptor para acoplarse con eficiencia a las vías efectoras intracelulares corriente abajo que normalmente median los efectos de la hormona. El ejemplo más frecuente de ella se observa en la diabetes mellitus de tipo 2. Los tejidos blanco para la acción de la insulina gradualmente se vuelven cada vez más resistentes a sus acciones, a consecuencia de una activación reducida de la fosfatidilinositol 3-cinasa y otras vías de señalización intracelular. Un factor clave que desencadena este resultado es la obesidad. Además, debido a la secreción excesiva de insulina, las células β del páncreas se "agotan" y eventualmente fallan, lo cual precisa tratamiento con insulina exógena. Por consiguiente, una meta terapéutica importante es reducir el avance al agotamiento de las células β antes que se establezca una resistencia irreversible a la insulina, con dieta, ejercicio y tratamiento mediante los llamados **sensibilizadores de insulina** (como metformina y rosiglitazona).

HORMONA EXCESIVA

Lo opuesto de los trastornos por deficiencia o resistencia a las hormonas se observa en enfermedades que conllevan un exceso de hormona o estimulación excesiva de receptores de hormonas (o ambos). Una amplia gama de tumores endocrinos pueden producir hormonas de una manera excesiva y no controlada. Obsérvese que la secreción de hormonas por células tumorales puede no estar sujeta a los mismos tipos de regulación retroalimentaría que se observan para la fuente normal de esta hormona. En el contexto de un tumor endocrino, se observan efectos acentuados de la hormona. Por ejemplo, la acromegalia o el gigantismo ocurren en pacientes afectados por un adenoma derivado de los somatotrofos hipofisarios que secretan cantidades excesivas de hormona del crecimiento (véase cap. 18). Además, otros tumores endocrinos pueden secretar hormonas diferentes a las características del tipo de célula o tejido del cual se derivaron originalmente. Cuando aumenta la producción de hormona en todos estos casos, por lo general también hay una regulación por disminución de los factores de liberación corriente arriba a consecuencia de que se detonan circuitos de retroalimentación negativa.

Los trastornos por exceso de hormona también pueden parecerse a los anticuerpos que se unen al receptor para la hormona y la activan. Un ejemplo característico de tal trastorno es la enfermedad de Graves, en la que individuos susceptibles generan inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI) que se unen al receptor para TSH. Esto produce un cambio de configuración que desencadena la activación del receptor y por tanto la secreción de hormona tiroidea sin que haya un factor fisiológico detonante de este suceso. Las enfermedades que se acompañan de hormona excesiva también pueden presentarse en una forma hereditaria secundaria a la activación de mutaciones de receptores del factor liberador de hormona o sus blancos moleculares corriente abajo. Como se observa en el caso de los tumores endocrinos, tales factores fisiopatológicos detonantes de liberación excesiva de hormona no están sujetos desde luego a la amortiguación por circuitos de retroalimentación negativa.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El sistema endocrino consta de una serie distribuida de glándulas y los mensajeros químicos que producen, designados como hormonas. Estas desempeñan una función importante para asegurar la estabilidad relativa de los sistemas corporales, que es la homeostasis.
- Las hormonas pueden agruparse en péptidos, proteínas, aminas y esteroides. Las hormonas hidrosolubles (péptidos y catecolaminas) se unen a receptores de la superficie celular. Las hormonas hidrófobas se difunden hacia la célula y activan a los receptores nucleares para regular la transcripción génica. Al parecer, los receptores y las hormonas han tenido una evolución paralela.
- La disponibilidad hormonal está determinada por la tasa de síntesis, la existencia de factores de liberación y las tasas de degradación o de absorción. Las hormonas hidrófobas libres también se encuentran en equilibrio con una forma unida a los transportadores de proteína plasmática y estos últimos representan un reservorio de hormona así como un mecanismo adicional para regular la disponibilidad de hormona.
- La síntesis y la liberación de muchas hormonas está sujeta a la regulación por circuitos de retroalimentación negativa.
- Pueden surgir estados patológicos en caso de deficiencia o de exceso de hormona. Las deficiencias hormonales son parecidas a los defectos hereditarios en sus receptores o vías de señalización corriente abajo; el exceso de hormona es parecido a los autoanticuerpos que se unen a receptores de hormona y los activan o por activación de mutaciones de estos receptores.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Jameson JL (editor): *Harrison's Endocrinology*, 2nd ed. McGraw-Hill, 2010.

Lee EK, Gorospe M: Minireview: Posttranslational regulation of the insulin and insulin-like growth factor systems. Endocrinol 2010;151:1403.

Levin ER: Minireview: Extranuclear steroid receptors: Roles in modulation of cell functions. Mol Endocrinol 2011;25:377.

Manna PR, Stocco DM: The role of specific mitogen-activated protein kinase signaling cascades in the regulation of steroidogenesis. J Signal Transduct 2011. Article ID 821615; 13 pp.

Musso C, Cochran E, Moran SA, *et al.*: Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (Type A and Rabson-Mendenhall syndromes). A 30-year perspective. Medicine 2004;83:209.

Walker JJ, Terry JR, Tsaneva-Atanasova K, Armstrong SP, McArdle CA, Lightman SL: Encoding and decoding mechanisms of pulsatile hormone secretion. J Neuroendocrinol 2010;22:1226.

Regulación hipotalámica de las funciones hormonales

CAPÍTULO 17

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las conexiones anatómicas entre el hipotálamo y la hipófisis, así como la importancia funcional de cada conexión.
- Señalar los factores que controlan el consumo de agua y la forma en que ejercen sus efectos.
- Describir la síntesis, procesamiento, almacenamiento y secreción de las hormonas de la neurohipófisis (hipófisis posterior).
- Comentar los efectos de la vasopresina, los receptores en los que actúa y cómo se regula la secreción de la misma.
- Conocer los efectos de la oxitocina, los receptores en los que actúa y cómo se regula la secreción de la misma.
- Mencionar los mecanismos que hacen posible la generación y la pérdida de calor del cuerpo y comentar las diferencias de temperatura en hipotálamo, recto, cavidad oral y piel.
- Señalar las hormonas hipofisiotrópicas y los efectos que ejerce cada una en la función de la adenohipófisis (hipófisis anterior).
- Describir los mecanismos reguladores de la temperatura y la forma en que se integran bajo el control hipotalámico para conservar la temperatura corporal normal.
- Señalar los mecanismos fisiopatológicos de la fiebre.

INTRODUCCIÓN

El hipotálamo integra muchos de los mecanismos complejos del sistema nervioso autónomo que conservan la constancia química y la temperatura del medio interno. El órgano mencionado también actúa con el sistema límbico de manera unitaria, para regular el comportamiento emocional e instintivo.

HIPOTÁLAMO: CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El hipotálamo **(fig. 17-1)** es la zona del extremo anterior del diencéfalo que se halla debajo del surco hipotalámico y por delante de los núcleos interpedunculares. Este órgano está dividido en núcleos y áreas nucleares.

CONEXIONES AFERENTES Y EFERENTES DEL HIPOTÁLAMO

Casi todas las vías aferentes y eferentes principales que llegan y salen del hipotálamo son amielínicas. Muchas lo conectan con el sistema límbico. Hay conexiones importantes entre el hipotálamo y

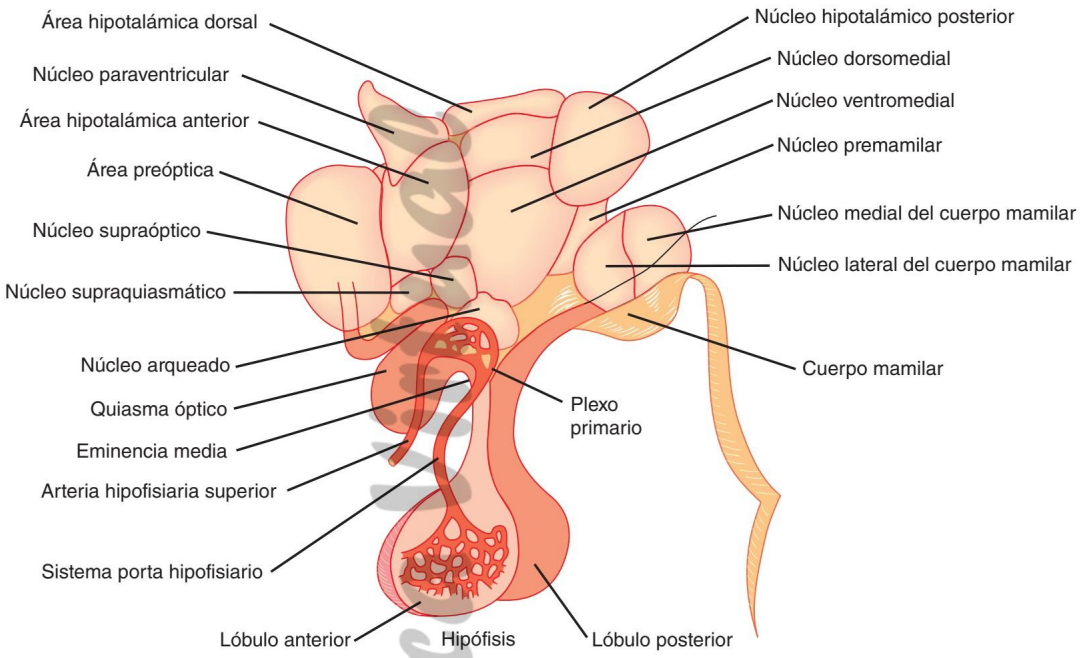


FIGURA 17-1 **Hipotálamo del ser humano. Se ha sobreañadido un esquema de los vasos hipofisiarios porta.**

algunos núcleos en el techo del mesencéfalo, la protuberancia y el rombencéfalo.

Las neuronas que secretan noradrenalina tienen su pericarion en el rombencéfalo y terminan en puntos diferentes en el hipotálamo (fig. 7-2). Las neuronas paraventriculares, que probablemente secretan oxitocina y vasopresina, a su vez envían prolongaciones al rombencéfalo y la médula espinal. Las que secretan adrenalina tienen su pericarion en el rombencéfalo y terminan en la porción ventral del hipotálamo.

Un sistema intrahipotalámico consta de neuronas secretoras de dopamina que tienen su pericarion en el núcleo arqueado y termina en los capilares (o cerca de ellos) que forman el sistema porta en la eminencia media. Las neuronas secretoras de serotonina envían proyecciones al hipotálamo desde los núcleos del rafe.

RELACIONES DE LA HIPÓFISIS

Hay conexiones nerviosas entre el hipotálamo y el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis), así como vasos que conectan el hipotálamo y la adenohipófisis. En el desarrollo embrionario, la neurohipófisis nace en la forma de una evaginación del piso del tercer ventrículo. En su mayor parte, está compuesta por las terminaciones de axones que nacen del pericarion de neuronas en los núcleos supraóptico y paraventriculares, y de allí pasan a la neurohipófisis (**fig. 17-2**), a través del **fascículo hipotalamohipofisiario**. Gran parte de las fibras supraópticas terminan en la propia neurohipófisis, en tanto algunas de las paraventriculares lo hacen en la eminencia media. En el embrión, los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis nacen de la bolsa de Rathke, que es una evaginación del techo de la faringe (fig. 18-1). Las fibras simpáticas llegan a la adenohipófisis desde su cápsula y, las parasimpáticas, desde los nervios petrosos, pero solo algunas fibras (tal vez ninguna) llegan a ella, del

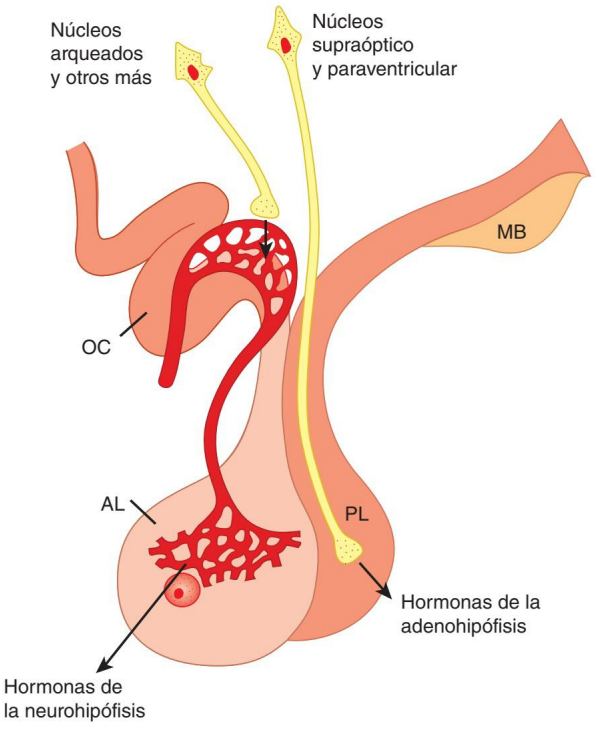


FIGURA 17-2 **Secreción de hormonas hipotalámicas.** Las hormonas de la neurohipófisis (lóbulo posterior [PL]) son liberadas en la circulación general desde las terminaciones de neuronas supraópticas y paraventriculares, en tanto las hormonas hipofisiotrópicas terminan en la circulación hipofisiaria porta desde las terminaciones de neuronas en el núcleo arqueado y otras zonas del hipotálamo. AL, lóbulo anterior (adenohipófisis); MB, cuerpos mamilares; OC, quiasma óptico.

Biblioteca Digital

CUADRO 17-1 Resumen de los principales mecanismos reguladores del hipotálamo

Función	Aferentes provenientes de	Áreas de integración
Regulación de la temperatura	Termorreceptores en la piel, tejidos profundos, médula espinal, hipotálamo y otras partes del encéfalo	Porción anterior del hipotálamo: reacción al calor; porción posterior del hipotálamo: reacción al frío
Control neuroendocrino de:		
Catecolaminas	Áreas límbicas vinculadas con la emoción	Regiones dorsal y posterior del hipotálamo
Vasopresina	Osmorreceptores, "receptores de volumen", otros	Núcleos supraóptico y paraventricular
Oxitocina	Barorreceptores en glándulas mamarias, útero y genitales	Núcleo supraóptico y paraventricular
Hormona estimulante de tiroides (TSH, tirotropina) por medio de hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Termorreceptores en lactantes, quizás otros	Núcleos paraventriculares y áreas vecinas
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y lipotropina β (β-LPH) por medio de hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Sistema límbico (estímulos emocionales); formación reticular (estímulos "sistémicos"), células hipotalámicas y adenohipofisiarias sensibles al valor de cortisol en sangre circulante; núcleos supraquiasmáticos (ritmo diurno)	Núcleos paraventriculares
Hormona estimulante de los folículos (FSH) y luteinizante (LH) por medio de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	Células hipotalámicas sensibles a estrógenos, ojos, barorreceptores en piel y genitales de especies con ovulación refleja	Área preóptica; otras áreas
Prolactina a través de hormona inhibidora de la prolactina (PIH) y la hormona liberadora de prolactina (PRH)	Barorreceptores en glándulas mamarias; otros receptores desconocidos	Núcleo arqueado; otras áreas (el hipotálamo inhibe la secreción)
Hormona del crecimiento por medio de somatostatina y hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH)	Receptores desconocidos	Núcleo periventricular, núcleo arqueado
"**Conducta "apetitiva":**		
Sed	Osmorreceptores probablemente situados en el órgano vasculoso de la lámina terminal; captación de angiotensina II por debajo del trígono cerebral	Zona laterosuperior del hipotálamo
Hambre	Células glucostáticas sensibles a la velocidad de utilización de la glucosa; receptores de leptina; receptores de otros polipéptidos	Núcleos ventromedial, arqueado y paraventricular; zona lateral del hipotálamo
Comportamiento sexual	Células sensibles a estrógenos y andrógenos circulantes; otras	Zona anterior ventral del hipotálamo; en el varón también en la corteza piriforme
Reacciones de defensa (miedo, ira)	Órganos de los sentidos y neocorteza; se desconocen las vías	Difusas, en el sistema límbico y el hipotálamo
Control de ritmos corporales	Retina, a través de fibras retinohipotalámicas	Núcleos supraquiasmáticos

hipotálamo. Sin embargo, el **sistema porta hipofisiario** forma un vínculo directo entre el hipotálamo y la adenohipófisis. Ramillas provenientes de las arterias carótidas y del polígono de Willis forman una red de capilares fenestrados llamados el **plexo primario** en la cara ventral del hipotálamo (fig. 17-1). Las asas capilares también penetran en la eminencia media. Los capilares vacían su contenido en el sistema porta hipofisiario sinusoidal que llevan sangre a través del infundíbulo a los capilares de la adenohipófisis; el sistema anterior comienza y concluye en capilares sin contacto alguno con el corazón, y, por ello, constituye un sistema porta verdadero. En pájaros y algunos mamíferos, incluidos los seres humanos, no existe otra red arterial de la adenohipófisis, salvo vasos capsulares y conexiones anastomósicas desde los capilares de la neurohipófisis. Por lo general, se define la **eminencia media** como la zona de la porción ventral del hipotálamo, de la cual nacen los vasos porta; ella está fuera de la barrera hematoencefálica (véase cap. 33).

FUNCIÓN HIPOTALÁMICA

Las principales funciones del hipotálamo se resumen en el **cuadro 17-1**. Algunas de ellas son netamente reflejos viscerales, y otras comprenden reacciones conductuales y emocionales complejas; sin embargo, todas ellas representan una respuesta particular a un estímulo característico. Es importante recordar lo anterior cuando se estudie la función hipotalámica.

RELACIÓN CON LA FUNCIÓN DEL SISTEMA AUTÓNOMO

Hace años, Sherrington llamó al hipotálamo "la glándula maestra del sistema nervioso autónomo". La estimulación de dicho órgano causa respuestas de tipo autonómico, pero al parecer no interviene en la regulación de las funciones viscerales por sí mismas. Más bien, las

respuestas de dicho tipo desencadenadas en el hipotálamo son parte de fenómenos más complejos, como la alimentación, y de emociones, como la ira. Por ejemplo, la estimulación de algunos puntos del hipotálamo, en particular áreas laterales, origina descarga simpática difusa y mayor secreción de la médula suprarrenal, que es la descarga simpática masiva observada en animales expuestos a estrés (reacción de huída o lucha; véase cap. 13).

Se ha planteado que áreas hipotalámicas separadas controlan la secreción de adrenalina y noradrenalina. En algunas situaciones, se advierte la secreción diferencial de una o de otra de las dos catecolaminas de médula suprarrenal (véase cap. 20), pero son pequeños los incrementos selectivos.

El peso corporal depende del equilibrio entre el ingreso de calorías y su utilización. Surge obesidad cuando el primero rebasa la segunda. El hipotálamo y las partes vinculadas del encéfalo intervienen de manera decisiva en la regulación de la ingestión de alimentos. La obesidad se expone en detalle en el capítulo 26 y, en el capítulo 24, se comenta la relación entre ella y la diabetes mellitus.

En el capítulo 14, se describe la regulación de los ritmos de sueño y circadianos por parte del hipotálamo.

SED

Otro mecanismo de apetencia regulado por el hipotálamo es la sed. El consumo de líquidos es regulado por la osmolalidad plasmática y por el volumen del líquido extracelular (ECF), de modo muy similar a la forma en que ocurre con la secreción de vasopresina (véase cap. 38). El consumo de agua aumenta cuando se intensifica la tensión osmótica efectiva del plasma **(fig. 17-3)**, por disminución del volumen de líquido extracelular y por factores psicológicos y de otro tipo. La osmolalidad actúa a través de **osmorreceptores,** receptores que perciben la osmolalidad de los líquidos corporales y los cuales se encuentran en la zona anterior del hipotálamo.

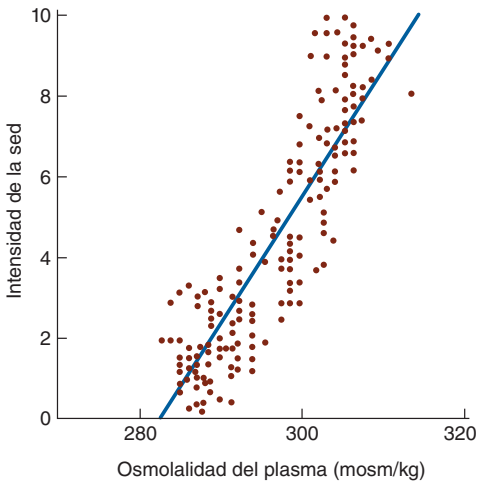


FIGURA 17-3 Relación de la osmolalidad plasmática con la sed en adultos sanos durante el goteo intravenoso de solución salina hipertónica. La intensidad de la sed se mide en una escala analógica especial. (Reproducida con autorización de Thopmson CJ *et al.*: The osmotic thresholds for thirst and vasopressin release are similar in healthy humans. Clin Sci Lond 1986;71(6):651-656.)

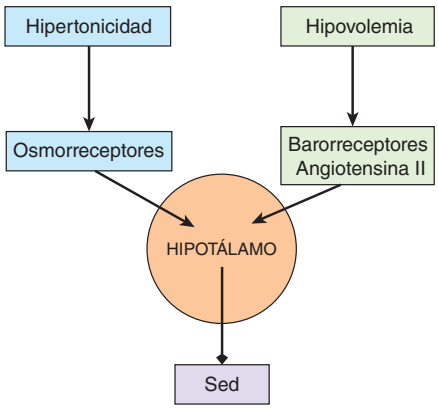


FIGURA 17-4 Esquema del mecanismo por el cual los cambios en la osmolalidad plasmática y los que ocurren en el volumen del líquido extracelular influyen en la sed por vías separadas.

La disminución del volumen de líquido extracelular también estimula la aparición de sed por una vía independiente que media tal fenómeno en reacción a la hiperosmolalidad plasmática **(fig. 17-4)**; por tanto, la hemorragia intensifica el consumo de líquidos, incluso si no cambia la osmolalidad del plasma. El efecto de la depresión del volumen del líquido extracelular en la sed es mediado en parte por el sistema renina-angiotensina (véase cap. 38). La secreción de renina aumenta con la hipovolemia, con lo cual se incrementa la concentración de angiotensina II circulante; esta última actúa en el **órgano subfornical**, área receptora especializada en el diencéfalo (fig. 33-7) para estimular las zonas nerviosas vinculadas con la sed. Algunos datos sugieren que actúa en el **órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT).** Estas zonas son muy permeables y constituyen dos de los órganos periventriculares fuera de la barrera hematoencefálica (véase cap. 33). Sin embargo, algunos fármacos que bloquean la acción de la angiotensina II, no anulan totalmente el fenómeno de la sed en respuesta a la hipovolemia y, al parecer, también intervienen los barorreceptores del corazón y los vasos sanguíneos.

La ingestión de líquidos aumenta durante el consumo de alimentos (**consumo prandial de líquido**). Se ha dicho que tal incremento es una respuesta aprendida o un hábito, aunque no se ha investigado en detalle. Un factor sería el incremento de la osmolalidad plasmática, que surge cuando se absorbe la comida. Otro podría ser la acción de una o más hormonas gastrointestinales en el hipotálamo.

Cuando queda anulada la sensación de sed, por daño directo del diencéfalo o por depresión o alteración de la conciencia, las personas ya no beben cantidades adecuadas de líquidos. Surge deshidratación si no se emprenden las medidas adecuadas para conservar el equilibrio hídrico. Si el sujeto consume gran cantidad de proteínas, los productos de su metabolismo originan diuresis osmótica (véase cap. 38) y son grandes las cantidades de agua necesarias para conservar la hidratación. Muchos casos de **hipernatremia** en realidad provienen de la deshidratación simple en individuos con psicosis o enfermedad hipotalámica que no incrementan su consumo de agua o no pueden hacerlo cuando es estimulado el mecanismo de la sed. Las lesiones de la arteria comunicante anterior también aminoran la sed, porque algunas ramas de ese vaso llevan sangre a las áreas hipotalámicas que intervienen en dicha función vital.

OTROS FACTORES REGULADORES DEL CONSUMO DE AGUA

Otros factores definidos contribuyen a la regulación del consumo de agua. Entre ellos, son importantes los aspectos psicológicos y sociales. La sequedad de la mucosa faríngea origina una sensación de sed. Los pacientes con restricción del consumo de líquidos pueden sentir gran alivio de su sed al chupar fragmentos de hielo o un lienzo húmedo.

Animales en etapa de deshidratación, como perros, gatos, camellos y especies de otro tipo, beben rápidamente la cantidad de agua suficiente para compensar su déficit hídrico. Cesan de beber antes de que se absorba el agua (mientras el plasma es aún hipertónico), y por ello quizás intervenga algún tipo de "marcador" faríngeo-gastrointestinal. Algunos datos sugieren que los seres humanos tal vez posean un mecanismo similar, aunque no desarrollado.

CONTROL DE SECRECIÓN DE LA NEUROHIPÓFISIS

VASOPRESINA Y OXITOCINA

En muchos mamíferos, las hormonas secretadas por la neurohipófisis son la **arginina vasopresina** (**AVP**) y la **oxitocina.** En los hipopótamos y muchos cerdos, la arginina en la molécula de vasopresina es sustituida por lisina para formar **lisina vasopresina.** La neurohipófisis de algunas especies de cerdos y marsupiales contiene una mezcla de los dos tipos de vasopresinas. Las hormonas de la neurohipófisis son nonapéptidos con un anillo disulfuro en un extremo (fig. 17-5).

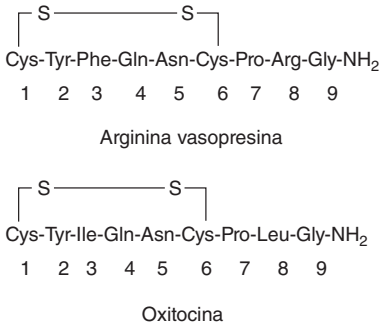


FIGURA 17-5 Arginina vasopresina y oxitocina.

BIOSÍNTESIS, TRANSPORTE INTRANEURONAL Y SECRECIÓN

Las hormonas de la neurohipófisis se sintetizan en el pericarion de neuronas magnocelulares en los núcleos supraóptico y paraventricular y se transportan por los axones de dichas neuronas hasta sus terminaciones en la neurohipófisis, en respuesta a la actividad eléctrica en esos puntos. Algunas de las neuronas producen oxitocina y otras vasopresina y, en los dos tipos de núcleos, se identifican neuronas que contienen ambas hormonas.

La oxitocina y la vasopresina son las **hormonas neuronales** típicas**,** es decir, hormonas que las neuronas secretan en la circulación; el tipo mencionado de regulación nerviosa es comparado con otros mecanismos reguladores en la figura 17-6. El término **neurosecreción** fue acuñado originalmente para describir la secreción de hormonas por parte de neuronas, pero es un término un poco desorientador, porque parecería que todas las neuronas secretan mensajeros químicos (véase cap. 7).

A semejanza de otras hormonas peptídicas, las de las neurohipófisis son sintetizadas como parte de moléculas precursoras de mayor tamaño. La vasopresina y la oxitocina poseen una **neurofisina** característica, con ellas asociada en los gránulos de las neuronas que las secretan: la neurofisina I, en el caso de la oxitocina y, la neurofisina II, en el de la vasopresina. Se pensaba originalmente que las neurofisinas eran polipéptidos de fijación, pero al parecer son simplemente partes de las moléculas precursoras. La **prepropresofisina**, precursora de AVP, contiene una secuencia líder de 19 residuos de aminoácidos seguida de AVP, neurofisina II y un glucopéptido (fig. 17-7). La **prepro-oxifisina,** precursora de la oxitocina, es una molécula semejante aunque menor, que no posee el glucopéptido.

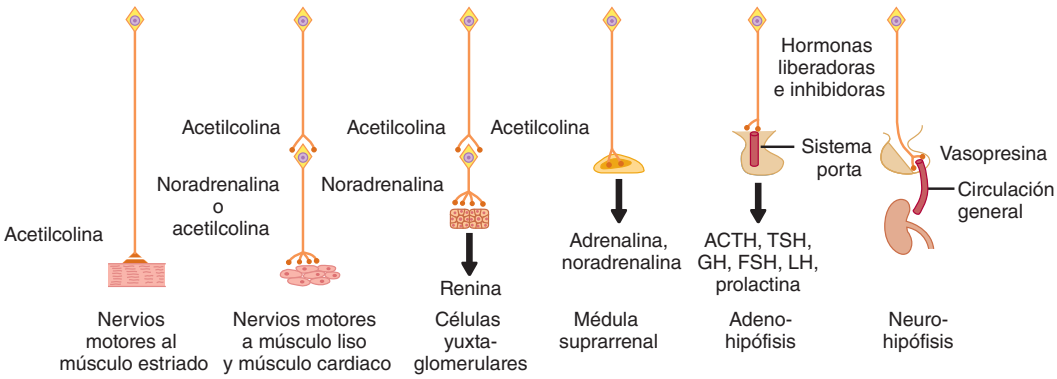


FIGURA 17-6 Mecanismos de control nervioso. En las dos situaciones de la mitad izquierda, los neurotransmisores actúan en las terminaciones nerviosas en el músculo; en los dos esquemas del centro, los neurotransmisores regulan la secreción de glándulas endocrinas y, en los dos esquemas de la derecha, las neuronas secretan hormonas que pasan a la circulación porta-hipofisiaria o general. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; TSH, hormona estimulante de tiroides; GH, hormona de crecimiento; FSH, hormona estimulante de los folículos; LH, hormona luteinizante.

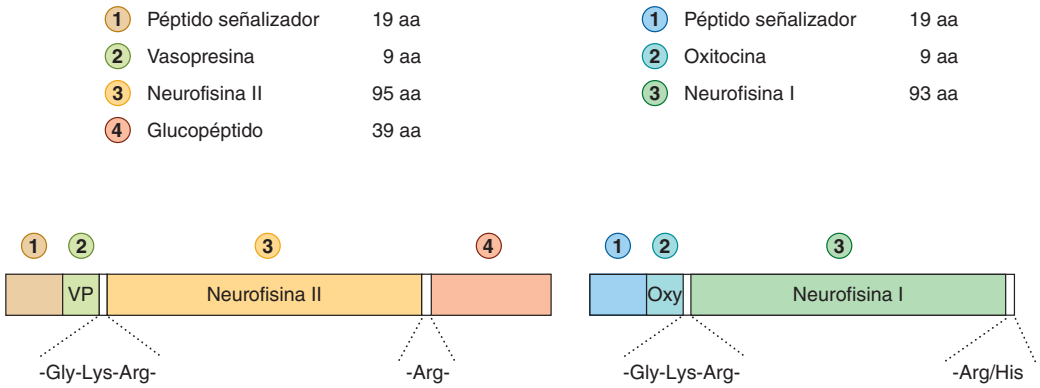


FIGURA 17-7 Estructura de la prepropresofisina bovina (izquierda) y la prepro-oxifisina (derecha). Gly (glicina) en la posición 10 de ambos péptidos es necesaria para la amidación del residuo glicínico en posición 9. aa, residuos aminoácidos. (Reproducido con autorización de Richter D: Molecular events in expression of vasopressin and oxytocin and their cognate receptors. Am J Physiol 1988;255(2 Pt 2:F207-F219.)

Las moléculas precursoras son sintetizadas en los ribosomas del pericarion neuronal. En el retículo endoplásmico, pierden sus secuencias directrices; son "empacadas" en gránulos secretores en el aparato de Golgi y transportadas por los axones a las terminaciones en la neurohipófisis, gracias al flujo axoplásmico. Los gránulos secretores, llamados **corpúsculos de Herring,** captan fácilmente el colorante en los cortes histológicos y han sido estudiados de manera extensa. La separación desde las moléculas precursoras acaece en la fase de transporte; los gránulos de almacenamiento en las terminaciones contienen vasopresina u oxitocina libres y su correspondiente neurofisina. En el caso de la vasopresina, también está presente el glucopéptido. Todos los productos mencionados son secretados, pero se desconocen las funciones de los componentes, salvo las neuronas neurohipofisiarias definidas.

El control fisiológico de la secreción de vasopresina se describe con detalle en el capítulo 38.

ACTIVIDAD ELÉCTRICA DE LAS NEURONAS MAGNOCELULARES

Las neuronas que secretan oxitocina y vasopresina generan y conducen también potenciales de acción, y de estos, los que llegan a las terminaciones nerviosas activan la liberación de hormonas en ese sitio, por exocitosis, la cual depende de calcio. En ratas anestesiadas (por lo menos en esa especie), tales neuronas se hallan inactivas en reposo o descargan estímulos con ritmos pequeños, irregulares (0.1 a 3 "espigas" por segundo). Sin embargo, es variable su respuesta a estímulos (fig. 17-8). La estimulación de los pezones genera una descarga sincrónica y de alta frecuencia de las neuronas productoras de oxitocina, después de un lapso importante de latencia; la descarga causa la liberación de un "pulso" de oxitocina y, como consecuencia, la expulsión de leche en las puérperas. Por otra parte, la estimulación de las neuronas que secretan vasopresina por algún estímulo como el incremento de osmolalidad de la sangre durante la deshidratación o la disminución del volumen sanguíneo con la hemorragia, origina un incremento inicial constante en la velocidad de desencadenamiento de impulsos, seguida de un perfil duradero de descarga fásica en que alternan periodos de descarga de alta frecuencia con otros de inactividad eléctrica (**andanadas fásicas**).

Estas últimas casi nunca muestran sincronía en las diferentes neuronas que secretan vasopresina. Su existencia está perfectamente adaptada para sostener un aumento duradero en la producción de vasopresina, a diferencia de la descarga sincrónica relativamente breve y de alta frecuencia, de las neuronas secretoras de oxitocina en reacción a la estimulación de los pezones.

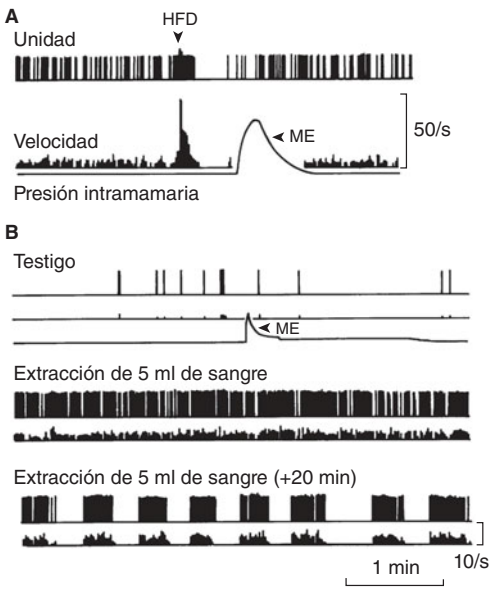


FIGURA 17-8 Respuestas de neuronas magnocelulares a la estimulación. Los trazos indican (registro individual extracelular) potenciales de acción, velocidades de descarga y tensión en el conducto intramamario. **A**) Respuesta de una neurona secretora de oxitocina; HFD, descarga de alta frecuencia; ME, expulsión de leche. Los pezones se estimularon antes de que iniciara el registro. **B**) Respuestas de una neurona secretora de vasopresina, donde no se advierten cambios en la velocidad lenta de emisión de estímulos en respuesta a la estimulación de los pezones, y un incremento inmediato en la frecuencia de emisión de estímulos cuando se extrajeron 5 ml de sangre, seguido de la típica descarga fásica. (Modificado con autorización de Wakerly IB: Hypothalamic neurosecretory function: Insights from electrophysiological studies of the magno-cellular nuclei. IBRO News 1985;4:15.)

VASOPRESINA Y OXITOCINA EN OTROS SITIOS

Las neuronas que secretan vasopresina se ubican en los núcleos supraquiasmáticos; la vasopresina y la oxitocina también se detectan en las terminaciones de neuronas que envían proyecciones desde los núcleos paraventriculares al tallo encefálico y la médula espinal. Tales neuronas al parecer participan en el control cardiovascular. Además, las gónadas y la corteza suprarrenal sintetizan las dos hormonas mencionadas y la oxitocina se ha identificado en el timo. No se han definido las funciones de los péptidos en cuestión en los órganos señalados.

Receptores de vasopresina

Se han identificado como mínimo, tres tipos de receptores de vasopresina: V_{1A}, V_{1B}, V_2. Todos ellos están acoplados a la proteína G. Los dos primeros tipos de receptores actúan por medio de la hidrólisis de fosfatidilinositol para incrementar la concentración intracelular de calcio. El último tipo de receptores actúa a través de G_s para aumentar los valores de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP).

Efectos de la vasopresina

La vasopresina, ante el hecho de que uno de sus principales efectos fisiológicos es la retención de agua por los riñones, ha recibido el nombre de **hormona antidiurética (ADH).** Esta intensifica la permeabilidad de los conductos recolectores del riñón, para que el agua penetre al espacio intersticial hipertónico de las pirámides renales (véase cap. 37). De este modo, la orina se concentra y disminuye su volumen. Como consecuencia, el efecto global es la retención de agua, ante exceso de soluto; el resultado es la disminución de la tensión osmótica efectiva de los líquidos corporales. En ausencia de vasopresina, la orina es hipotónica (en comparación con el plasma), aumenta el volumen de dicho líquido y, como consecuencia, surge una pérdida neta de agua. El resultado es el incremento de la osmolalidad de los líquidos corporales.

Efectos de la oxitocina

En seres humanos, dicha hormona actúa principalmente en las glándulas mamarias y el útero, si bien al parecer interviene en la luteólisis (véase cap. 22). En el miometrio de la mujer, se ha identificado un receptor oxitocínico acoplado a la proteína G, y se ha hallado otro similar o idéntico en el tejido mamario y los ovarios; aquél activa los incrementos en las concentraciones de calcio intracelular.

Reflejo de expulsión de leche

La oxitocina origina la contracción de las **células mioepiteliales**, que revisten los conductos mamarios; tal fenómeno "expulsa" la leche de los alvéolos de la glándula mamaria de la puérpera, a conductos de mayor calibre (senos lactíferos) y de ahí al exterior del pezón (**expulsión de leche**). Muchas hormonas que actúan de manera concertada son las encargadas del crecimiento mamario, así como de la secreción de leche y el paso de ella a los conductos (véase cap. 22), pero la expulsión de líquido lácteo en casi todas las especies necesita de la participación de la oxitocina.

La salida de leche es desencadenada de modo normal por un reflejo neuroendocrino en el que intervienen los barorreceptores, los cuales abundan en la glándula mamaria y en particular alrededor del pezón. Los impulsos que se originan de ellos se transmiten por vías táctiles somáticas a los núcleos supraóptico y paraventricular. La descarga de las neuronas que contienen oxitocina hace que la neurohipófisis secrete dicha hormona (fig. 17-8). El lactante que succiona del pezón de la madre estimula los barorreceptores y, con ello, los núcleos mencionados; la oxitocina es liberada y la leche pasa por presión a los senos lactóforos y de allí fluye a la boca del lactante. En mujeres que amamantan a su hijo, la estimulación genital y la emocional también originan secreción de oxitocina y, a veces, la leche sale en chorros de las glándulas mamarias.

Otras acciones de la oxitocina

La oxitocina contrae el músculo liso del útero, y la sensibilidad del mismo a dicha hormona es intensificada por los estrógenos e inhibida por la progesterona. El efecto inhibidor de esta última depende de una acción directa del esteroide en los receptores uterinos de oxitocina. A finales de la gestación, el útero se torna muy sensible a esta última, lo que coincide con incremento extraordinario en el número de receptores de dicha hormona y del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de tales receptores (véase cap. 22). La secreción de oxitocina aumenta en el parto. Una vez dilatado el cuello uterino, el descenso del feto por el conducto de parto desencadena impulsos en los nervios aferentes, que son retransmitidos a los núcleos supraóptico y ventricular; con ello, se secreta oxitocina suficiente para intensificar el parto (fig. 22-22). La cantidad de oxitocina plasmática es normal en el comienzo del parto. Es posible que el incremento extraordinario de los receptores de la hormona en ese lapso cause concentraciones normales de la misma para desencadenar contracciones y así establecer un asa de retroalimentación positiva. Sin embargo, también aumenta la cantidad de la hormona en el útero y tal vez intervenga la que se produce en forma local.

La oxitocina también puede actuar en el útero sin embarazo, para facilitar el transporte de espermatozoides. El paso de estos por las vías genitales de la mujer hasta las trompas, sitio donde acaece la fecundación, depende no solo de la habilidad motora del espermatozoide, sino también de las contracciones uterinas, por lo menos en algunas especies. La estimulación de genitales en el curso del coito origina la liberación de oxitocina, pero no se ha comprobado que sea ella la que desencadena las contracciones más bien especializadas del útero, para transportar los espermatozoides. La secreción de oxitocina se intensifica gracias a estímulos "suprafisiológicos", y a semejanza de la vasopresina, es inhibida por el alcohol.

En varones, la concentración de oxitocina circulante aumenta al momento de la eyaculación, es posible que dicho incremento intensifique la contracción del músculo liso del conducto deferente e impulsar así a los espermatozoides hacia la uretra.

CONTROL DE SECRECIONES DE LA ADENOHIPÓFISIS

HORMONAS ADENOHIPOFISIARIAS

La adenohipófisis secreta seis hormonas: la **adrenocorticotrópica (ACTH, corticotropina);** la **tirotropina u hormona estimulante de tiroides (TSH); hormona del crecimiento**; **las hormonas estimulante de los folículos (FSH) y luteinizante (LH)**; **y la prolactina**

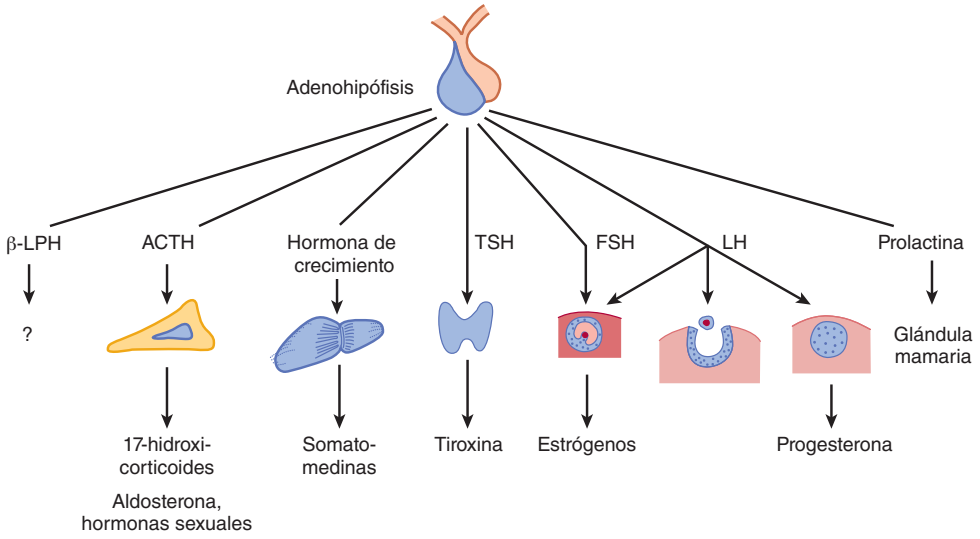


FIGURA 17-9 Hormonas de la adenohipófisis. En mujeres, la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) actúan de manera seriada en el ovario para que crezca el folículo, haya ovulación y se forme y conserve el cuerpo amarillo. La prolactina estimula la lactancia. En varones, ambas hormonas controlan las funciones de los testículos. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; β-LPH, lipotropina β; FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de tiroides.

(PRL). La hormona lipotropina β (β-LPH), un polipéptido adicional, es secretada con la hormona adrenocorticotrópica, pero se desconoce su participación fisiológica. Las acciones de las hormonas adenohipofisiarias se señalan en la **figura 17-9** y sus funciones se revisan con mayor detalle en los capítulos subsecuentes. El hipotálamo interviene como un órgano estimulador importante para regular la secreción de las hormonas adrenocorticotrópica, lipotropina β, estimulante de tiroides, de crecimiento, estimulante de los folículos y luteinizante. También regula la secreción de prolactina, pero su efecto en ese caso es más bien inhibidor y no estimulante.

NATURALEZA DEL CONTROL HIPOTALÁMICO

La secreción adenohipofisiaria es controlada por sustancias químicas que transcurren por el sistema porta hipofisiario, que va del hipotálamo a la hipófisis; estas se han denominado factores de liberación o de inhibición, pero hoy en día se les llama **hormonas hipofisiotrópicas,** término que al parecer es adecuado, porque son secretadas a la corriente sanguínea y actúan a distancia desde su sitio de origen. Cantidades pequeñas se fugan a la circulación general, pero se hallan en gran concentración en la sangre del sistema porta hipofisiario.

HORMONAS HIPOFISIOTRÓPICAS

Se han identificado seis hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras **(fig. 17-10)**: **hormona liberadora de corticotropina (CRH); hormona liberadora de tirotropina (TRH) y hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GRH); hormona inhibidora de la hormona de crecimiento (GIH),** llamada hoy **somatostatina; hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH),** conocida generalmente como **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH),** y la **hormona inhibidora de la prolactina (PIH).** Además, extractos hipotalámicos contienen actividad liberadora de prolactina, y se ha planteado la existencia de una **hormona liberadora de prolactina (PRH).** La hormona liberadora de tirotropina, el péptido intestinal vasoactivo y otros polipéptidos en el hipotálamo estimulan la secreción de prolactina, pero no se sabe si uno o más de ellos es la hormona liberadora de prolactina fisiológica. En fechas recientes, se aisló de la adenohipófisis un receptor "huérfano"

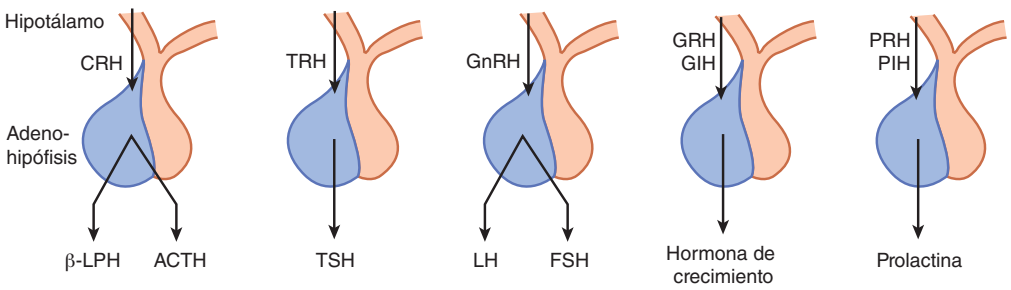


FIGURA 17-10 Efectos de las hormonas hipofisiotrópicas en la secreción de hormonas adenohipofisiarias.

y la búsqueda de su ligando permitió aislar un polipéptido hipotalámico de 31 aminoácidos del ser humano; dicha sustancia estimulaba la secreción de prolactina al actuar en el receptor adenohipofisiario, pero se necesitan más investigaciones para identificar si es la hormona liberadora de prolactina fisiológica. La hormona liberadora de gonadotropina estimula la secreción de hormona estimulante de los folículos y también la de hormona luteinizante y, por ello, es poco probable que exista una hormona independiente que libere FSH.

Se conocen las estructuras de los genes y las preprohormonas de TRH, GnRH, somatostatina, CRH y GRH. La prepro-TRH contiene seis copias de TRH. Otras preprohormonas pueden contener otros péptidos hormonalmente activos, además de las hormonas hipofisiotrópicas.

La zona donde se secretan las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas es la eminencia media del hipotálamo, región que contiene pocos pericariones, pero las terminaciones nerviosas se encuentran muy cerca de las asas capilares, de las cuales nacen los vasos porta.

En la **figura 17-11** se incluyen los sitios de los pericariones de neuronas que establecen proyecciones con la capa externa de la eminencia media y que secretan las hormonas hipofisiotrópicas; en ella también se señala el sitio de las neuronas que secretan oxitocina y vasopresina. Las neuronas que descargan hormona liberadora de gonadotropina están situadas principalmente en el área preóptica medial; las que secretan somatostatina se hallan en los núcleos paraventriculares y las que producen hormona liberadora de tirotropina y hormona liberadora de corticotropina se encuentran en las zonas mediales de los núcleos paraventriculares; las que secretan hormona liberadora de la hormona de crecimiento y dopamina están en los núcleos arqueados.

Un número importante, o tal vez todas, de las hormonas hipofisiotrópicas interviene en la secreción de varias de las hormonas adenohipofisiarias (fig. 17-10). En párrafos anteriores, se mencionó la actividad estimulante de la hormona estimulante de los folículos propia de la hormona liberadora de gonadotropina. La hormona liberadora de tirotropina estimula la secreción de prolactina y de hormona estimulante de tiroides. La somatostatina inhibe la secreción de esta última y también la de la hormona del crecimiento. Normalmente no impide la secreción de otras hormonas adenohipofisiarias, pero anula la secreción anormalmente mayor de hormona adrenocorticotrópica en sujetos con el síndrome de Nelson. La hormona liberadora de corticotropina estimula la secreción de ACTH y de lipotropina β.

Las hormonas hiposiotrópicas actúan como neurotransmisoras en otras partes del encéfalo, la retina y el sistema nervioso autónomo (véase cap. 7). Además, la somatostatina está presente en los islotes pancreáticos (véase cap. 24); los tumores pancreáticos secretan hormona liberadora de la hormona de crecimiento; en el tubo digestivo se identifican somatostatina y hormona liberadora de tirotropina (véase cap. 25).

Los receptores de muchas de las hormonas hipofisiotrópicas se acoplan a proteína G. Se han identificado dos receptores humanos de hormona liberadora de corticotropina: hCRH-RI y hCRH-RII. No se ha definido la importancia fisiológica de hCRH-RII, si bien se le ha identificado en muchas zonas del cerebro. Además, una **proteína transportadora de hormona liberadora de corticotropina** en la circulación periférica inactiva esta hormona. Se le identifica también

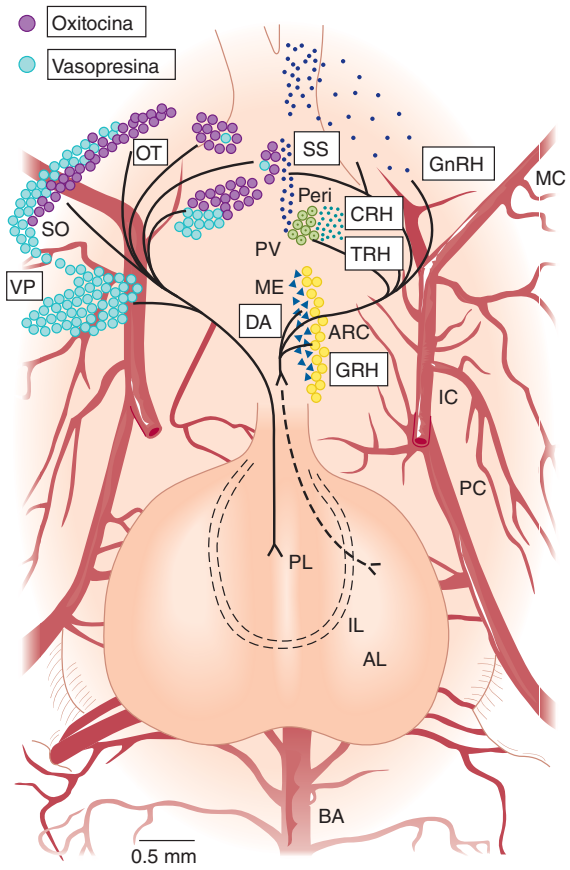


FIGURA 17-11 Sitio de los pericariones de las neuronas que secretan hormonas hipofisiotrópicas, en proyección ventral del hipotálamo y la hipófisis de la rata. AL, lóbulo anterior; ARC, núcleo arqueado; BA, tronco basilar; DA, dopamina; IC, arteria carótida interna; IL, lóbulo intermedio; MC, arteria cerebral media; ME, eminencia media; PC, arteria cerebral posterior; Peri, núcleo periventricular; PL, lóbulo posterior; PV, núcleo paraventricular; SO, núcleo supraóptico. Los nombres de las hormonas están dentro de rectángulos y cuadrados. (Usado con permiso de LW Swanson y de ET Cunningham Jr.)

en el citoplasma de células corticotrópicas en la adenohipófisis en donde tal vez participe en la internalización por receptores. Sin embargo, no se ha identificado la acción fisiológica exacta de tal proteína. Otras hormonas hipofisiotrópicas no cuentan con proteínas transportadoras conocidas.

IMPORTANCIA Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS

La investigación que busca definir las múltiples funciones reguladoras neuroendocrinas del hipotálamo es importante porque coadyuva la explicación de la manera en que la secreción endocrina se ajusta y adapta a las exigencias del entorno cambiante. El sistema nervioso recibe información de cambios en los medios interno y externo, a través de los órganos de los sentidos; realiza ajustes a tales cambios por medio de mecanismos efectores que comprenden los movimientos somáticos, así como modificaciones en la rapidez de secreción de hormonas.

Las manifestaciones de enfermedades hipotalámicas incluyen anomalías neurológicas, cambios endocrinos y alteraciones metabólicas, como la hiperfagia y la hipertermia. En el **cuadro 17-2** se incluyen las frecuencias relativas de signos y síntomas de las enfermedades de esa zona en una gran serie de casos. El médico debe tener en mente siempre la posibilidad de alteraciones hipotalámicas al valorar a toda persona con disfunción hipofisiaria, en particular las que muestran deficiencias aisladas de hormonas hipofisotrópicas.

Un cuadro patológico de interés considerable en este contexto es el **síndrome de Kallmann,** la combinación de hipogonadismo por concentraciones pequeñas de gonadotropinas circulantes (**hipogonadismo hipogonadotrópico),** con **hiposmia o anosmia,** las cuales son la pérdida parcial o completa del olfato. En el embrión, las neuronas que producen hormona liberadora de gonadotropina se desarrollan en las vías nasales y ascienden a los nervios olfatorios para seguir su trayectoria hasta el hipotálamo. Si la migración se evita por anomalías congénitas de dichas vías, las neuronas encargadas de la hormona liberadora de gonadotropina no llegan al hipotálamo y no ocurre madurez de las gónadas durante la pubertad. El síndrome afecta de manera predominante a varones y en muchos casos la causa es la mutación del gen *KALIG1* que está en el cromosoma X y que codifica la molécula de adherencia necesaria para el desarrollo normal del nervio olfatorio. Sin embargo, dicho síndrome afecta a mujeres y quizá sea causado por otras alteraciones genéticas.

CUADRO 17-2 Síntomas y signos en la necropsia de 60 sujetos con enfermedad hipotalámica

Síntomas y signos	Porcentaje de casos
Signos endocrinos y metabólicos	
Pubertad temprana	40
Hipogonadismo	32
Diabetes insípida	35
Obesidad	25
Anomalías de la regulación térmica	22
Emaciación	18
Bulimia	8
Anorexia	7
Signos neurológicos	
Signos oculares	78
Déficit de vías piramidales y sensitivas	75
Cefalea	65
Signos extrapiramidales	62
Vómito	40
Trastornos psíquicos, episodios de ira, etc.	35
Somnolencia	30
Crisis convulsivas	15

Tomado con autorización de Bauer HG: Endocrine and other clinical manifestations of hypothalamic disease. J. Clin Endocrinol 1954;14:13. Consúltese también: Kahana L, *et al.*: Endocrine manifestations of intracranial extrasellar lesions. J Clin Endocrinol. 1962;22:304.

REGULACIÓN TÉRMICA

El organismo genera calor por medio del ejercicio muscular, la asimilación de alimentos y por todos los procesos vitales que contribuyen al metabolismo basal. El cuerpo pierde energía por radiación, conducción y vaporización de agua en las vías respiratorias y en la piel. Por la orina y las heces, también se disipan cantidades pequeñas de calor. La temperatura corporal es la consecuencia del equilibrio entre la producción y la pérdida calóricas. La rapidez de las reacciones químicas varía con la temperatura; los sistemas enzimáticos corporales tienen límites térmicos muy estrechos, en los que funcionan de manera óptima; por ambas razones, las funciones corporales dependen de que la temperatura del cuerpo se mantenga en un nivel relativamente constante.

Los invertebrados casi nunca ajustan su temperatura corporal y comparten la de su entorno. En los vertebrados, han evolucionado los mecanismos para conservar la temperatura del organismo, por medio de ajustes en la generación y la pérdida calóricas. En los reptiles, los anfibios y los peces, los mecanismos de ajuste son relativamente rudimentarios, razón por la cual se ha llamado a dichas especies **poiquilotérmicas,** es decir, de sangre fría, porque su temperatura corporal fluctúa enormemente. En las aves y los mamíferos, animales **homeotérmicos** (de sangre caliente)**,** opera un grupo de respuestas reflejas integradas primordialmente en el hipotálamo, para conservar la temperatura corporal dentro de límites estrechos, a pesar de fluctuaciones amplias en la temperatura ambiental. Los mamíferos que hibernan constituyen una excepción parcial. En el lapso en que están despiertos son homeotérmicos, pero en la hibernación disminuye su temperatura.

TEMPERATURA CORPORAL NORMAL

En el caso de los animales homeotermos, la temperatura real en la que se conserva el organismo varía de una especie a otra y, en menor medida, de un individuo a otro. En los seres humanos, la cifra normal de la temperatura medida en la boca es de 37°C (98.6°F), pero en una gran serie de adultos jóvenes normales, la temperatura matinal en la boca fue de 36.7°C en promedio, con una desviación estándar de 0.2°C. Por lo comentado, cabría esperar que 95% de todos los adultos jóvenes tenga por las mañanas una temperatura de 36.3 a 37.1 °C en la boca (97.3 a 98.8°F; media ± 1.96 desviaciones estándar. Diversas zonas del cuerpo muestran temperaturas diferentes y la magnitud de tal diferencia cambia con la temperatura ambiental. En general, las extremidades son más frías que el resto del organismo. La temperatura del escroto está regulada finamente a 32°C; la del recto representa la que priva en el interior del cuerpo y varía poco con las modificaciones de la temperatura del entorno. La temperatura en la boca es 0.5°C menor en comparación con la del recto, pero es modificada por muchos factores, como el consumo de líquidos calientes o fríos, masticar chicle, fumar y la respiración por la boca.

La temperatura central normal del ser humano muestra una fluctuación circadiana regular de 0.5 a 0.7°C. En personas que duermen por la noche y están despiertas durante el día (incluso si están hospitalizadas y en reposo), la temperatura alcanza su mínimo a las 06:00 horas y su máximo por la noche **(fig. 17-12)**.

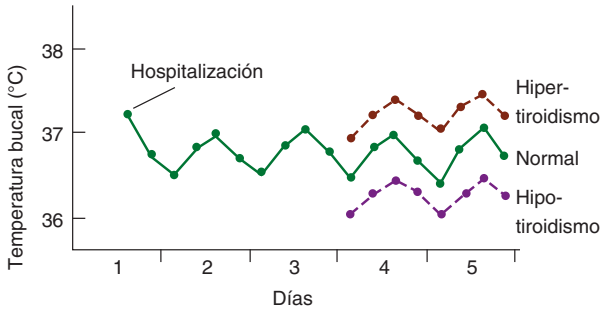


FIGURA 17-12 Registro típico de la temperatura de un paciente hospitalizado que no tenía enfermedad febril alguna. Se observa el aumento leve de la temperatura por la excitación y la aprensión en el momento de ser hospitalizado, y el ciclo circadiano regular de la temperatura.

La temperatura llega a su valor más bajo durante el sueño, es un poco mayor en el sujeto despierto pero relajado, y aumenta con la actividad. En las mujeres, una variación adicional cíclica mensual se caracteriza por incremento de la temperatura basal al momento de la ovulación (fig. 22-14). La regulación térmica es menos precisa en niños de corta edad y estos pueden mostrar normalmente una temperatura que sea 0.5°C o más por arriba de la norma establecida para los adultos.

En el ejercicio, el calor generado por la contracción muscular se acumula en el cuerpo y la temperatura rectal casi siempre aumenta incluso a 40°C; tal incremento proviene en parte de la incapacidad de los mecanismos de disipación de calor para "anular" el aumento extraordinario en la cantidad de calor producida, pero algunos datos sugieren que, además, se eleva la temperatura corporal, con lo cual se activan durante el ejercicio los mecanismos de disipación calórica. Asimismo, la temperatura corporal aumenta moderadamente durante la excitación emocional, quizá por la tensión inconsciente de los músculos. Si el metabolismo es intenso como en el hipertiroidismo, el incremento constante puede llegar a 0.5°C; si el metabolismo es menor, como en el hipotiroidismo, la temperatura disminuye (fig. 17-12). Algunos adultos al parecer normales tienen de modo constante temperatura por arriba de los límites "fisiológicos" (hipertermia constitucional).

PRODUCCIÓN DE CALOR

Diversas reacciones químicas básicas contribuyen a la producción calórica en todo momento. La ingestión de alimentos intensifica la termogénesis, pero la principal fuente de calor es la contracción del músculo estriado **(cuadro 17-3)**. La generación de calor puede variar de acuerdo a mecanismos endocrinos, si la persona no consume alimentos ni hace ejercicio muscular. La adrenalina y la noradrenalina dan lugar a un incremento rápido pero breve en la producción térmica; las hormonas tiroideas originan un aumento de evolución lenta pero duradera. Además, la descarga simpática se reduce durante el ayuno y aumenta con el consumo de alimentos.

Una fuente importante de calor, sobre todo en lactantes, es la **grasa parda;** tal tejido tiene un metabolismo intenso y su función termógena se ha comparado con la de una manta eléctrica.

PÉRDIDA DE CALOR

En el cuadro 17-3 se listan los fenómenos por los cuales el organismo pierde calor cuando la temperatura ambiente es menor que la corporal. La **conducción** es el intercambio calórico entre objetos o sustancias con temperaturas diferentes, cuando están en contacto mutuo. Una característica básica de tal fenómeno es que las moléculas de los objetos se encuentran en movimiento y la magnitud de este es proporcional a la temperatura; tales moléculas mencionadas chocan con las de objetos más fríos y les transfieren energía calórica. El grado de calor transferido es proporcional a la diferencia térmica entre los objetos en contacto (**gradiente térmico**). La conducción se facilita por la **convección,** que es el desplazamiento de moléculas lejos del área de contacto. Por ejemplo, un objeto en contacto con el aire con temperatura diferente, modifica la densidad de este último; dado que el aire caliente asciende y el frío desciende, entra en contacto con el objeto una nueva "bocanada" de aire. Por supuesto, la convección se facilita en gran medida si el objeto se desplaza en el medio que lo rodea o este último pasa sobre el objeto, verbigracia, cuando una persona nada en agua o un ventilador eléctrico hace que circule aire en una habitación. La **radiación** es la transferencia de calor por rayos electromagnéticos infrarrojos de un objeto a otro con temperatura diferente, con el cual no está en contacto. Si una persona se halla en un entorno frío, pierde calor por conducción al aire que la rodea y por radiación a los objetos fríos vecinos. Por lo contrario, por supuesto, el calor es transferido a una persona y aumenta la carga térmica por tales procesos, cuando la temperatura externa es mayor que la corporal. Es importante destacar que a causa de la radiación, una persona puede sentir escalofrío en una estancia con paredes frías a pesar de que prive dentro de ella calor relativo. En un día frío pero soleado, el calor del sol reflejado de objetos brillantes ejerce un notable efecto de calentamiento. Por ejemplo, el calor que la nieve refleja es el que permite a los deportistas esquiar con ropas relativamente ligeras a pesar de que la temperatura del aire sea menor que la de congelación.

La conducción se produce desde la superficie de un objeto a la de otro; por esa causa, la temperatura cutánea es el elemento que determina en gran medida la magnitud de la pérdida o ganancia de calor por el cuerpo. El grado de calor que llega a la piel desde tejidos profundos varía con los cambios de la corriente sanguínea a la capa cutánea. Cuando se dilatan los vasos de la piel, permanece en esta la sangre caliente, en tanto en la vasoconstricción máxima, el calor es retenido en el interior del organismo. La velocidad y el grado con los cuales el calor se transfiere desde los tejidos profundos a la piel recibe el nombre de **conductancia hística.** Las aves tienen una "capa"

CUADRO 17-3 Producción y pérdida calóricas corporales

El calor corporal es producido por:	
Procesos metabólicos básicos	
Ingestión de alimentos (acción dinámica específica)	
Actividad muscular	
El cuerpo pierde calor por:	**Porcentaje de calor perdido a 21°C**
Radiación y conducción	70
Vaporización del sudor	27
Respiración	2
Micción y defecación	1

de pluma muy cerca de la piel y muchos mamíferos también poseen una capa notable de pelo o cerdas. El calor se conduce desde la piel al aire atrapado en la capa mencionada y de dicho aire al exterior. Si aumenta el espesor de la capa de aire "atrapado" al esponjar las plumas o al enderezarse los pelos **(horripilación),** disminuye la transferencia térmica a través de dicha capa y aminoran las pérdidas calóricas (o en un entorno cálido hay ganancia calórica). La "carne de gallina" es el resultado de la horripilación en seres humanos y constituye una manifestación visible de la contracción de los músculos piloerectores, inducida por frío, unidos a la cantidad relativamente pequeña de pelos o cerdas. Por lo regular, las personas complementan la capa de cabello con una o más capas de ropas. El calor es conducido desde la piel a la capa de aire "atrapado" por los vestidos, que sigue su trayectoria, desde el interior hasta su cara externa y de esta última al exterior. La magnitud de la transferencia calórica a través de los vestidos, que está en función de su textura y espesor, es el elemento determinante de la percepción del calor o del frío que se tiene con las ropas, pero también son importantes otros factores, en particular el espesor de la capa de aire cálido atrapado. Las ropas oscuras absorben calor radiado y las claras lo reflejan y lo devuelven al exterior.

La vaporización de agua en la piel y las mucosas de la boca y las vías respiratorias constituye otro proceso decisivo de transferencia de calor desde el cuerpo en los seres humanos y otros animales que sudan. La vaporización de 1 g de agua elimina casi 0.6 kcal de calor. En todo momento se vaporiza una cantidad de agua que ha sido llamada **pérdida insensible,** que es en promedio de 50 ml/h en seres humanos. Al aumentar la secreción de sudor, el grado de su vaporización depende de la humedad del entorno. Un hecho frecuente es que una persona siente más calor en un día húmedo, lo que se debe en parte a que disminuye la vaporización de su sudor, pero incluso en situaciones en que dicho fenómeno es completo, la persona en un entorno húmedo siente más calor en comparación con quien se encuentra en un medio seco. Se desconoce la causa de tal diferencia, pero al parecer depende del hecho de que en el entorno húmedo el sudor se extiende en una zona mayor de la piel, antes de evaporarse. Durante el ejercicio muscular en un entorno cálido, la secreción de sudor llega a ser incluso de 1 600 ml/h y, en una atmósfera seca, gran parte del sudor se vaporiza. Como consecuencia, la pérdida calórica por vaporización del agua varía de 30 a más de 900 kcal/h.

Algunos mamíferos pierden calor por el **jadeo;** esta respiración rápida y superficial incrementa de manera notable la vaporización de agua en boca y vías respiratorias y, con ello, la cantidad de calor perdido. La respiración es superficial, por tal razón es poco el cambio que esta genera en la composición del aire alveolar (véase cap. 34).

La contribución relativa de cada uno de los procesos mencionados donde ocurre transferencia calórica desde el cuerpo (cuadro 17-3), varía con la temperatura ambiental. En una temperatura de 21°C, la vaporización corresponde a un componente pequeño en la persona en reposo. Conforme la temperatura ambiente se acerca a la corporal, disminuyen las pérdidas por radiación y aumentan las causadas por vaporización.

MECANISMOS TERMORREGULADORES

Las respuestas termorreguladoras reflejas y semirreflejas en seres humanos se describen en el **cuadro 17-4**; estas comprenden modificaciones somáticas, endocrinas, conductuales y las originadas en el sistema autónomo. Un grupo de respuestas intensifica la pérdida calórica y disminuye la generación de calor; el otro origina el fenómeno contrario. En general, la exposición al calor estimula el primer grupo de reacciones e inhibe el segundo, en tanto la exposición al frío genera el fenómeno contrario.

"Acurrucarse en un ovillo o pelota" es una reacción al frío frecuente de los animales y tiene su equivalente en la posición que adoptan algunas personas al permanecer en un lecho frío. El acurrucamiento disminuye la superficie corporal expuesta al entorno. El escalofrío es una respuesta involuntaria del músculo estriado, pero el frío también causa incremento general semiconsciente de la actividad motora. Entre los ejemplos se hallan el pataleo y el subir y bajar escaleras en un día frío. La mayor secreción de catecolaminas constituye una respuesta endocrina importante al frío. Los ratones que no sintetizan noradrenalina ni adrenalina porque se les causó bloqueo génico de la dopamina hidroxilasa β, no toleran el frío. Su vasoconstricción es deficiente y no pueden incrementar la termogénesis en el tejido adiposo pardo, por medio de UCP1. El frío intensifica la secreción de hormona estimulante de tiroides y el calor la reduce en animales de laboratorio, pero los cambios en la secreción de la hormona tiroestimulante generados por el frío en seres humanos adultos son pequeños y de poca importancia. Todo mundo sabe que en un clima cálido, disminuye la actividad porque "hace demasiado calor como para moverse".

Los ajustes reguladores de la temperatura comprenden respuestas locales y otras de tipo reflejo más generales. Cuando los vasos cutáneos se enfrían, se tornan más sensibles a las catecolaminas y se contraen las arteriolas y las venillas; dicho efecto local del frío "aleja" la sangre de la piel. Otro mecanismo termoconservador importante en animales que viven en agua fría, es la transferencia térmica de la

CUADRO 17-4 Mecanismos reguladores de la temperatura

Mecanismos activados por el frío
Escalofríos
Hambre
Mayor actividad voluntaria
Mayor secreción de noradrenalina y adrenalina
Menor pérdida calórica
Vasoconstricción cutánea
"Acurrucarse como ovillo"
Horripilación
Mecanismos activados por el calor
Mayor pérdida calórica
Vasodilatación cutánea
Sudación
Taquipnea
Menor producción de calor
Anorexia
Apatía e inercia

sangre arterial a la venosa en las extremidades. Las venas profundas (**venas comitantes**) transcurren de forma paralela muy cerca de las arterias que llevan sangre a las extremidades, y de ese modo hay transferencia calórica de la sangre arterial caliente que va a las extremidades, a la sangre venosa fría que llega desde ellas (**intercambio a contracorriente**; véase cap. 37). Ello limita la capacidad de conservar el calor en los extremos de las extremidades, pero conserva el calor corporal.

Las respuestas reflejas activadas por el frío son controladas por la zona posterior del hipotálamo; las activadas por calor, las controla la zona anterior de dicho órgano, aunque ocurre termorregulación moderada contra el calor incluso después de descerebración a nivel del mesencéfalo rostral. La estimulación de la porción anterior del hipotálamo causa vasodilatación y sudor cutáneos, y las lesiones de dicha zona originan hipertermia y la temperatura rectal a veces alcanza 43°C (109.4°F). La estimulación de la zona posterior del hipotálamo ocasiona escalofríos y, si el animal muestra alguna lesión en dicha zona, su temperatura corporal disminuye y se acerca a la del entorno.

AFERENTES

Se ha dicho que el hipotálamo integra la información de la temperatura corporal que le llega de receptores sensitivos (de manera predominante los criorreceptores) presentes en piel, tejidos profundos, médula espinal, zonas extrahipotalámicas del cerebro, y del propio hipotálamo. De los cinco impulsos de entrada mencionados, cada uno aporta, en promedio, 20% de la información que es integrada. Se conocen temperaturas centrales "límite" correspondientes a cada una de las respuestas termorreguladoras y cuando el nivel umbral se alcanza, se desencadena la respuesta. Las cifras umbrales son de: 37°C para la sudación y la vasodilatación; 36.8°C para la vasoconstricción; 36°C para la termogénesis química y 35.5°C para el escalofrío.

FIEBRE

La fiebre tal vez sea el signo definitorio más antiguo y universal de enfermedad. Aparece no solo en mamíferos, sino también en aves, reptiles, anfibios y peces. Cuando surge en animales homeotérmicos, los mecanismos reguladores de la temperatura se comportan como si se ajustaran para conservar la temperatura corporal a un nivel mayor que el normal, es decir, "como si se reajustara el termostato" a una nueva temperatura por encima de 37°C. Los receptores térmicos envían señales de que la temperatura real está por debajo del nuevo punto "reajustado" y se activan los mecanismos termógenos; ello suele originar sensaciones de frío por vasoconstricción cutánea y en ocasiones escalofríos suficientes para que el cuerpo comience a temblar; sin embargo, la naturaleza de la respuesta depende de la temperatura ambiente. El incremento térmico en animales de experimentación a los que se inyecta un pirógeno depende más bien de la mayor termogénesis, del hecho que la persona se encuentre en un entorno frío, y sobre todo de la menor pérdida calórica si se halla en un entorno cálido.

La patogenia de la fiebre se resume en la **figura 17-13**. Las toxinas generadas por bacterias, como las endotoxinas, actúan en monocitos, macrófagos y células de Kupffer para producir citocinas que se desempeñan como **pirógenos endógenos (EP).** Se conocen

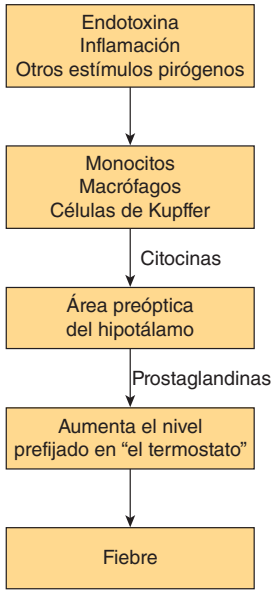


FIGURA 17-13 **Patogenia de la fiebre.**

datos convincentes de que actúan independientemente sustancias como IL-1β, IL-6, IFN-β, IFN-γ y TNF-α (véase cap. 3) para producir fiebre. Las citocinas señaladas son polipéptidos y es poco probable que las circulantes penetren en el cerebro. En vez de ello, las pruebas sugieren que actúan en el órgano vasculoso de la lámina terminal, uno de los órganos periventriculares (véase cap. 33); esto a su vez activa el área preóptica del hipotálamo. Las citocinas también son producidas por células del sistema nervioso central (SNC), cuando estas son estimuladas por infección y quizá tengan actividad directa en los centros reguladores de la temperatura.

La fiebre generada por las citocinas probablemente proviene de la liberación local de prostaglandinas en el hipotálamo, pues la inyección de tal sustancia en esa zona origina incremento térmico. Además, en el hipotálamo se ejerce directamente el efecto antipirético del ácido acetilsalicílico, fármaco que inhibe la síntesis de prostaglandina. La prostaglandina E_2 (PGE_2) es una de las prostaglandinas que causa fiebre; actúa en cuatro subtipos de receptores de ella, como son EP_1, EP_2, EP_3 y EP_4 y la "eliminación" del receptor EP_3 anula la respuesta febril a PGE_2, IL-1β y el lipopolisacárido bacteriano (LPS).

No se ha definido con certeza si la fiebre es beneficiosa para el organismo. Posiblemente lo sea, porque ha evolucionado y persistido como respuesta a las infecciones y otras enfermedades. Muchos microorganismos proliferan mejor dentro de límites relativamente estrechos de la temperatura y al haber hipertermia, su proliferación queda inhibida. Además, al aumentar la temperatura corporal se incrementa la producción de anticuerpos. Antes de contar con los antibióticos, se inducía fiebre de modo artificial para el tratamiento de la neurosífilis y tal medida era beneficiosa. La hipertermia es útil en sujetos infectados de carbunco, neumonía neumocócica, lepra y varios trastornos por hongos, rickettsias y virus. La hipertermia también lentifica la proliferación de algunos tumores. Sin embargo, las temperaturas muy altas son dañinas; la temperatura rectal mayor de 41°C (106°F) por lapsos largos puede causar daño permanente

en el cerebro. Si la temperatura excede 43°C, surge siriasis (golpe de calor) y muerte.

En la **hipertermia maligna,** algunas mutaciones del gen que codifica el receptor de rianodina (véase cap. 5) permiten la liberación excesiva de calcio durante la contracción muscular activada por algún factor suprafisiológico lesivo (estrés); ello a su vez origina contracturas musculares, mayor metabolismo de músculos y un gran incremento en la generación de calor por dichos órganos. La mayor producción calórica hace que aumente de manera extraordinaria la temperatura corporal, todo lo cual culmina en la muerte si no es tratada.

En personas con mutaciones del gen de **pirina**, proteína en los neutrófilos, también ocurre fiebre periódica; con las del gen de la mevalonato cinasa, enzima que interviene en la síntesis de colesterol y con las del gen del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) de tipo 1, que participa en las respuestas inflamatorias. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual los tres productos génicos mutantes causan fiebre.

HIPOTERMIA

En mamíferos que hibernan, la temperatura corporal disminuye a cifras bajas sin causar efectos nocivos demostrables, cuando están en la fase de despertamiento ulterior; dicha observación fue el punto de partida de experimentos sobre la hipotermia inducida. Si la piel o la sangre se enfrían a un nivel suficiente para disminuir la temperatura corporal en animales que no hibernan y en seres humanos, se lentifican los fenómenos metabólicos y fisiológicos. Se hacen mucho más lentos la respiración y el latido cardiaco; disminuye la tensión arterial y el sujeto pierde el conocimiento. Si la temperatura rectal se acerca a 28°C, se pierde la habilidad de recuperar de manera espontánea la temperatura normal, pero el sujeto todavía vive y si se calienta con una fuente externa, recupera su estado normal. Cuando se toman medidas para evitar la formación de cristales de hielo en los tejidos, en los animales de experimentación puede disminuirse la temperatura corporal por debajo de la congelación, sin ocasionar daño detectable cuando el animal es calentado más adelante.

Los seres humanos toleran temperaturas corporales de 21 a 24°C (70 a 75°F) sin mostrar efectos lesivos permanentes; se ha utilizado la hipotermia inducida en cirugía. Por otra parte, la hipotermia accidental por exposición duradera al aire o al agua fríos es un trastorno grave que obliga a vigilancia cuidadosa y calentamiento rápido.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Entre el hipotálamo y la neurohipófisis, existen conexiones nerviosas y hay otras de tipo vascular entre el hipotálamo y la adenohipófisis.
- En muchos animales, las hormonas secretadas por la neurohipófisis son la vasopresina y la oxitocina. La primera incrementa la permeabilidad de los conductos recolectores de los riñones al agua, con lo que se concentra la orina. La segunda actúa en las glándulas mamarias (lactancia) y en el útero (contracción).
- La adenohipófisis secreta seis hormonas: adrenocorticotrópica (ACTH, corticotropina), hormona estimulante de tiroides (TSH, tirotropina), del crecimiento o somatotropina, estimulante de los folículos (FSH), luteinizante (LH) y prolactina (PRL).
- En el hipotálamo están integrados otros mecanismos complejos del sistema autónomo que conservan la constancia química y térmica del medio interno.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. La sed es estimulada por:
   A. incrementos de la osmolalidad y el volumen plasmáticos
   B. incremento de la osmolalidad plasmática y disminución del volumen plasmático
   C. disminución de la osmolalidad plasmática y aumento del volumen plasmático
   D. reducción de la osmolalidad y el volumen plasmático
   E. inyección de vasopresina en el hipotálamo.
2. Cuando una persona está desnuda en una estancia donde la temperatura del aire es de 21°C y la humedad de 80%, el cuerpo pierde la mayor cantidad de calor por:
   A. intensificación del metabolismo
   B. respiración
   C. micción
   D. vaporización del sudor
   E. radiación y conducción.

En las preguntas 3 a 8, elija la letra A si el reactivo tiene relación con el inciso (a) que se muestra a continuación; B si el punto está relacionado con (b), C si el tema está vinculado con (a) y (b), y D si (a) y (b) no están relacionados.

(a) Receptores V_{1A} de vasopresina
(b) Receptores V_2 de vasopresina

3. Activación de G_S
4. Vasoconstricción
5. Incremento en el nivel intracelular de trifosfato de inositol
6. Desplazamiento de la acuaporina
7. Proteinuria
8. Expulsión de leche.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Brunton PJ, Russell JA, Douglas AJ: Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy and lactation. J Neuroendocrinol 2008;20:764.

Lamberts SWJ, Hofland LJ, Nobels FRE: Neuroendocrine tumor markers. Front Neuroendocrinol 2001;22:309.

Loh JA, Verbalis JG: Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. Endocrinol Metab Clin 2008;37:213.

McKinley MS, Johnson AK: The physiologic regulation of thirst and fluid intake. News Physiol Sci 2004;19:1.

CAPÍTULO

18

Hipófisis

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la estructura de la hipófisis y la relación que guarda con sus funciones.
- Describir los tipos de células que están en la zona anterior (adenohipófisis) y analizar cómo su número es controlado en respuesta a demandas fisiológicas.
- Conocer la función de las hormonas derivadas de la proopiomelanocortina en seres humanos y los mecanismos mediante los cuales intervienen para regular la pigmentación en las personas, otros mamíferos y vertebrados inferiores.
- Definir los efectos de la hormona de crecimiento (somatotropina) en el crecimiento y las funciones metabólicas, y la forma en la que el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) puede mediar algunas de sus acciones en la periferia.
- Enumerar los estímulos que regulan la secreción de la hormona de crecimiento y definir sus mecanismos fundamentales.
- Entender la importancia de la secreción de gonadotropina y prolactina por parte de la hipófisis y los mecanismos de su regulación.
- Conocer el origen de los trastornos cuando hay anomalías en la función hipofisiaria, así como en la secreción y la función de la hormona de crecimiento, además de los métodos de tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La hipófisis, o glándula pituitaria, se aloja en una concavidad del hueso esfenoides en la base del cerebro; es un centro que coordina y controla muchas de las glándulas endocrinas en el resto del organismo, las cuales se describen en otros capítulos. De muchas maneras, aquélla consiste en dos órganos endocrinos separados (en algunas especies, tres) que contienen muy diversas sustancias hormonalmente activas. La adenohipófisis secreta las hormonas: **estimulante de tiroides (TSH, tirotropina); adrenocorticotrópica (ACTH); luteinizante (LH); folículoestimulante (FSH), prolactina** y **hormona del crecimiento (somatotropina)** (fig. 17-9) y recibe gran parte de su riego sanguíneo de los vasos porta hipofisiarios, los cuales inicialmente pasan por la eminencia media, estructura que se encuentra inmediatamente por debajo del hipotálamo. Dicha estructura vascular permite que las células de la adenohipófisis reaccionen de manera eficaz a los factores reguladores liberados por el hipotálamo. De estas hormonas, la prolactina actúa en las glándulas mamarias y, las cinco restantes, por lo menos en parte, son **hormonas trópicas,** es decir, estimulan la secreción de sustancias hormonalmente activas de otras glándulas endocrinas o, en el caso de la somatotropina, al hígado y otros tejidos (véase adelante). Las hormonas trópicas de algunas glándulas endocrinas se exponen en el capítulo correspondiente: TSH en el capítulo 19**;** y ACTH en el capítulo 20. En este capítulo se revisan las gonadotropinas FSH y LH, junto con la prolactina.

La porción posterior de la hipófisis (neurohipófisis) en los mamíferos consiste de manera predominante en nervios cuyo cuerpo o pericarion está en el hipotálamo y almacenan **oxitocina** y **vasopresina** en las terminaciones neuronales para ser liberadas en la corriente sanguínea. En el capítulo 17 se revisan la secreción de dichas hormonas y la participación global del hipotálamo y la eminencia mediana para regular la adenohipófisis y la neurohipófisis. En algunas especies se ha identificado también un lóbulo intermedio desarrollado, en tanto que en los seres humanos es una estructura rudimentaria.

A pesar de esto, el lóbulo intermedio y la adenohipófisis contienen derivados hormonalmente activos de la molécula de proopiomelanocortina (POMC) que controlan la pigmentación de la piel, entre otras funciones (véase adelante). Para evitar repeticiones

en este capítulo, se analiza en particular la hormona de crecimiento (somatotropina) y su participación en el crecimiento y para facilitar la actividad de otras hormonas, junto con algunas consideraciones generales respecto de la hipófisis. También se señalan las hormonas estimulantes de melanocitos (MSH), que son la hormona estimulante de melanocitos α (MSH α) y la hormona estimulante de melanocitos β (MSH β).

MORFOLOGÍA

ANATOMÍA MACROSCÓPICA

La anatomía de la hipófisis se resume en la **figura 18-1** y se revisa en detalle en el capítulo 17. La neurohipófisis, está compuesta en gran medida por las terminaciones de los axones que provienen de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y se forma inicialmente como extensión de dicha estructura. Por otra parte, la adenohipófisis, contiene células endocrinas que almacenan sus hormonas características y en el embrión nace de una invaginación de la faringe **(bolsa de Rathke)**. El lóbulo intermedio, en especies en las cuales está desarrollado, se forma en el embrión a partir de la mitad dorsal de dicha bolsa, pero está adherido muy estrechamente a la neurohipófisis en el adulto. Dicho lóbulo está separado de la adenohipófisis por restos de la cavidad de la bolsa de Rathke, la **hendidura residual.**

ESTRUCTURA HISTOLÓGICA

En la neurohipófisis, se observa que las terminaciones de los axones supraópticos y paraventriculares se encuentran en estrecha relación con los vasos sanguíneos. También se detectan **pituicitos**, células estrelladas que son astrocitos modificados.

Como se destacó antes, el lóbulo intermedio es rudimentario en los seres humanos y en unas cuantas especies de mamíferos; en tales especies, gran parte de sus células están incorporadas a la adenohipófisis. A lo largo de la hendidura residual, se encuentran pequeños folículos similares a los tiroideos y algunos contienen un poco de coloide (véase cap. 19); la función del coloide, si la tiene, se desconoce.

La adenohipófisis, está compuesta de cordones celulares entrelazados y una extensa red de capilares sinusoides. El endotelio de tales vasos finos es fenestrado, similar al de otros órganos endocrinos. Las células contienen gránulos de hormona almacenada, que son expulsados por exocitosis; el paso siguiente es que los constituyentes de los gránulos penetran en los capilares hasta ser llevados a los tejidos efectores.

TIPOS CELULARES DE LA ADENOHIPÓFISIS

A través de técnicas de inmunocitoquímica y microscopia electrónica se han identificado cinco tipos de células secretoras en la adenohipófisis: las somatotropas, que secretan hormonas de crecimiento; lactotropas (llamadas también mamotropas), que liberan prolactina; corticotropas, que secretan hormona adrenocorticotrópica; tirotropas, que secretan hormona estimulante de tiroides y, las gonadotropas, las cuales liberan hormonas foliculoestimulante y luteinizante. Las características de cada célula se resumen en el **cuadro 18-1**. Algunas células pueden contener dos hormonas o más. También es destacable que las tres hormonas glucoproteínicas hipofisiarias, FSH, LH y TSH, a pesar de estar formadas por dos subunidades, tienen una subunidad α común, producida por un solo gen y poseen la misma composición de aminoácidos en cada una de ellas, aunque varían sus residuos carbohidratos. Es necesaria la combinación de la subunidad α con la β características de cada hormona, a fin de obtener la máxima actividad fisiológica. Las subunidades β, producidas por genes separados y con estructuras diferentes, confieren especificidad hormonal (véase cap. 16). Las subunidades α son extraordinariamente intercambiables y se pueden crear moléculas híbridas. Además, la gonadotropina coriónica humana (hCG), que corresponde a una glucoproteína placentaria, muestra subunidades α y β (véase cap. 22).

Asimismo, el lóbulo anterior de la hipófisis contiene células foliculoestrelladas que envían prolongaciones entre las células secretoras granuladas. Dichas células generan factores paracrinos que

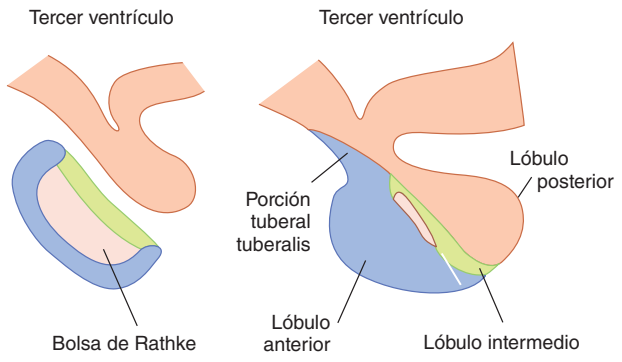


FIGURA 18-1 **Esquema de la formación de la hipófisis (izquierda) y las partes de esta en el adulto (derecha).**

CUADRO 18-1 **Células secretoras de hormonas de la adenohipófisis de seres humanos**

Tipo celular	Hormonas que secreta	% del total de células secretoras
Somatotropas	Hormona de crecimiento	50
Lactotropas	Prolactina	10-30
Corticotropas	ACTH	10
Tirotropas	TSH	5
Gonadotropas	FSH, LH	20

ACTH, hormona adrenocorticotrópica; TSH, hormona estimulante de tiroides; FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.

regulan el crecimiento y la función de las células secretoras mencionadas. De ese modo, el lóbulo anterior puede ajustar la proporción relativa de tipos de células secretoras para satisfacer diferentes exigencias en cuanto a hormonas distintas en etapas diversas de la vida. En fecha reciente, se ha atribuido dicha plasticidad a la presencia de un pequeño número de células madre pluripotenciales que persisten en la glándula del adulto.

PROOPIOMELANOCORTINA Y DERIVADOS

BIOSÍNTESIS

Las células del lóbulo intermedio, si están presentes, y las corticotrópicas de la adenohipófisis sintetizan una gran proteína precursora que es desdoblada para formar una familia de hormonas. Después de la eliminación del péptido señalizador se conoce a dicha prohormona como POMC; esta molécula también se sintetiza en el hipotálamo, pulmones, tubo digestivo y placenta. La estructura de esta molécula, así como sus derivados, se presentan en la **figura 18-2**. En las células corticotropas es hidrolizada hasta formar ACTH y lipotropina β (LPH β), además de una cantidad pequeña de endorfina β, y así se produce la secreción de tales sustancias. En las células del lóbulo intermedio, la proopiomelanocortina es hidrolizada hasta formar el péptido corticotropiniforme del lóbulo intermedio (CLIP), la hormona lipotropina γ (LPH γ) y cantidades apreciables de endorfina β. Se desconocen las funciones del péptido corticotropiniforme del lóbulo intermedio y de la hormona lipotropina γ, en tanto se sabe que la endorfina β es un péptido opioide (véase cap. 7) con cinco residuos aminoácidos de metencefalina en la terminación amino. También se forman las **melanotropinas:** hormonas estimulantes de melanocitos α y β (MSH α y MSH β). Sin embargo, el lóbulo intermedio en seres humanos es rudimentario y al parecer en los adultos, no secreta dichas melanotropinas. No obstante, en algunas especies, las melanotropinas desempeñan funciones fisiológicas importantes, como se describe más adelante.

CONTROL DEL COLOR DE LA PIEL Y ANOMALÍAS PIGMENTARIAS

Los peces, los reptiles y los anfibios cambian el color de su piel con fines de termorregulación, camuflaje y exhibiciones conductuales; dicho fenómeno lo realizan en parte al expulsar o introducir gránulos negros o pardos de la periferia de células pigmentadas llamadas **melanóforos.** Los gránulos están compuestos por **melaninas** que se sintetizan a partir de la dopamina (véase cap. 7) y dopaquinona. El desplazamiento de los gránulos es controlado por hormonas y neurotransmisores diversos, que incluyen las hormonas estimulantes de melanocitos α y β, la hormona melaninoconcentradora, la melatonina y las catecolaminas.

Los mamíferos no poseen melanóforos que contengan gránulos pigmentarios con la propiedad de dispersarse y concentrarse, pero tienen **melanocitos,** que presentan innumerables prolongaciones y, dentro de ellas, gránulos de melanina. Los melanocitos expresan receptores de **melanotropina-1**. El tratamiento con hormonas estimulantes de melanocitos acelera la síntesis de melanina y en los seres humanos se advierte fácilmente oscurecimiento de la piel en 24 h. Como se mencionó antes, en los seres humanos adultos no circulan hormonas estimulantes de melanocitos α y β, y se desconoce su función. Sin embargo, la hormona adrenocorticotrópica se fija a los receptores de melanotropina-1. Por tal razón, los cambios de pigmentación que surgen en algunas endocrinopatías de seres humanos provienen de alteraciones en la hormona adrenocorticotrópica circulante. Por ejemplo, la palidez anómala es una característica propia del hipopituitarismo. En sujetos con insuficiencia suprarrenal por alguna enfermedad primaria de tal glándula, se observa hiperpigmentación; por tal razón, la aparición de esta última en casos de insuficiencia suprarrenal descarta la posibilidad de que esta deficiencia sea consecuencia de enfermedades de la hipófisis o el hipotálamo, porque en dichas situaciones no aumenta la concentración plasmática de hormona adrenocorticotrópica (véase cap. 20). Otros trastornos de la pigmentación son efectos de mecanismos periféricos. En el **albinismo,** existe incapacidad congénita de sintetizar melanina; esto puede ser consecuencia de diversos defectos genéticos en las vías de síntesis de dicho pigmento. En el **albinismo localizado** se observan

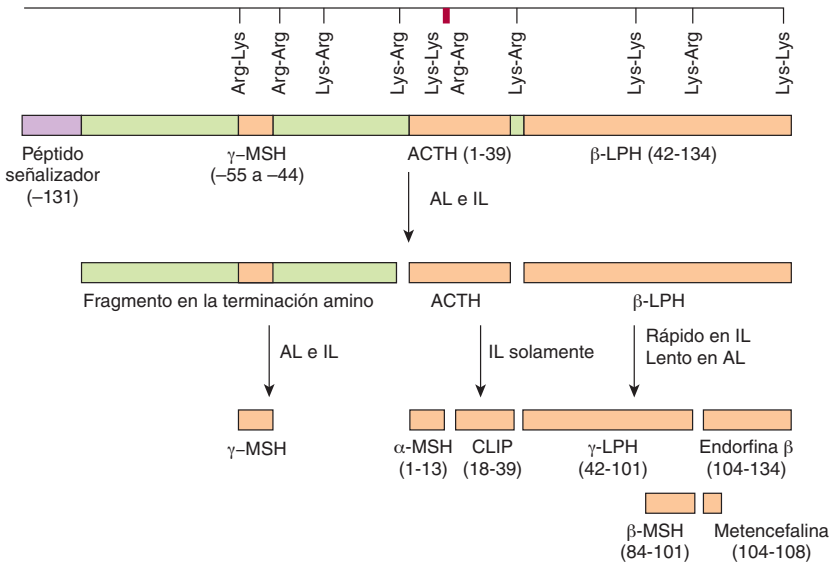


FIGURA 18-2 Esquema de la molécula de preproopiomelanocortina formada en las células hipofisiarias, las neuronas y otros tejidos. Los números dentro de paréntesis identifican las secuencias de aminoácidos en cada uno de los fragmentos polipéptidos. Por comodidad se han enumerado las secuencias mencionadas a partir de la terminación amino de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y su lectura debe hacerse hacia la porción terminal carboxilo de la molécula original, en tanto las secuencias de aminoácidos en la otra parte de la molécula se leen hacia la izquierda, hasta -131, que es la terminación amino de la molécula original. También se señalan los sitios de Lys-Arg y otros pares de aminoácidos básicos; estos constituyen los sitios de proteólisis en la formación de los fragmentos más pequeños de la molécula original. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AL, lóbulo anterior; IL, lóbulo intermedio; LPH, lipotropina; MSH, hormona estimulante del melanocito.

zonas de piel sin melanina como efecto de alteraciones congénitas en la migración de los melanoblastos desde la cresta neural durante el desarrollo embrionario. El trastorno y el perfil precisos de dicha pérdida se transmiten de una generación a otra. El **vitíligo** también incluye una pérdida similar de melanina en algunas áreas, pero el trastorno evoluciona poco a poco después del nacimiento, como consecuencia de algún proceso autoinmunitario que afecta los melanocitos.

HORMONA DE CRECIMIENTO

BIOSÍNTESIS Y PROPIEDADES QUÍMICAS

El brazo largo del cromosoma 17 del ser humano contiene el "cúmulo" de hormona de crecimiento-somatotropina coriónica humana (hGH-hCS) que comprende cinco genes: uno, *hGH-N,* que codifica la forma más abundante ("normal") de la hormona de crecimiento. El segundo, el *hGH-V,* codifica la modalidad variante de la hormona (véase adelante); dos genes más codifican la somatotropina coriónica humana (hCS) (véase cap. 22) y, el quinto, es probablemente un seudogén de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

La hormona de crecimiento secretada en la circulación por la hipófisis comprende una mezcla compleja de hGH-N, péptidos provenientes de dicha molécula con grados diversos de modificaciones postraduccionales, como la glucosilación y una variante "híbrida" de hGH-N que no posee los aminoácidos 32 a 46. No se conoce en detalle la importancia fisiológica de este conjunto complejo de hormonas, porque sus semejanzas estructurales en particular dificultan cuantificar por separado la correspondiente a cada especie. Sin embargo, han surgido pruebas de que si bien algunos péptidos comparten funciones muy amplias, a veces tienen acciones contrarias. Por otra parte, la hormona de crecimiento humana V (hGH-V) y la somatotropina coriónica humana son productos predominantemente de la placenta y por tanto, se les detecta en cantidades apreciables en la circulación durante el embarazo (véase cap. 22).

ESPECIFICIDAD DE ESPECIE

La estructura de la hormona de crecimiento varía de manera extraordinaria de una especie a otra. Las hormonas de cerdo y simio ejercen solo un efecto transitorio en el cobayo. En monos y seres humanos, las hormonas de crecimiento de bovinos y porcinos no tienen siquiera el efecto transitorio mencionado, aunque las hormonas de simios y personas muestran actividad total en las dos especies correspondientes. Los hechos anteriores son importantes en comentarios de salud pública en cuanto a la presencia de hormonas de crecimiento de bovinos (para incrementar la producción de leche) en productos lácteos, y también la gran difusión de los complementos de dichas hormonas, los cuales se anuncian y venden por Internet entre los fisicoculturistas. Como aspecto de controversia, se ha suministrado hormona de crecimiento humana obtenida por bioingeniería a niños de talla corta, pero por lo demás sanos (sin deficiencia de dicha hormona) con resultados al parecer limitados.

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS, UNIÓN Y METABOLISMO

Una parte de la hormona de crecimiento circulante se une a una proteína plasmática, que corresponde a un gran fragmento del dominio extracelular del receptor de la hormona (véase adelante). Al parecer, surge por separación de los receptores en seres humanos y su concentración expresa el número de receptores de dicha hormona en los tejidos. En promedio, 50% del fondo común circulante de la actividad de la hormona de crecimiento se encuentra en forma unida proporcionando así una "reserva" de la hormona para compensar las grandes fluctuaciones de su secreción (véase adelante).

En circunstancias normales, el valor basal de hormona de crecimiento en plasma es < 3 ng/ml, medido por radioinmunoanálisis en adultos normales; abarca la forma unida a proteínas y también la libre. La hormona se metaboliza con rapidez, tal vez por lo menos en parte, en el hígado. La semivida de la hormona circulante es de 6 a 20 min y la producción diaria de la misma, según cálculos, es de 0.2 a 1.0 mg/día en adultos.

RECEPTORES DE HORMONA DE CRECIMIENTO

El receptor de hormona de crecimiento es una proteína con 620 aminoácidos con una gran porción extracelular, un dominio transmembrana y otra gran región citoplásmica. Es miembro de la superfamilia de receptores citocínicos, que se describen en el capítulo 3. La hormona de crecimiento tiene dos dominios de unión a receptor y, cuando el primero lo hace a un receptor, el segundo atrae al otro sitio, y así se genera un homodímero **(fig. 18-3)**. La dimerización es esencial para la activación del receptor.

La hormona de crecimiento o somatotropina ejerce efectos amplios en el organismo (véase adelante), por lo que a pesar de la imposibilidad de correlacionar con exactitud los efectos intracelulares con los globales en el organismo, no sorprende que a semejanza de la insulina, la somatotropina active diferentes cascadas de señalización intracelular (fig. 18-3). De interés particular es su activación de la vía tirosina cinasa Janus 2-transductores de señales de la transcripción activada (JAK2-STAT). Los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT, *signal transducers and activators of transcription*) son una familia de factores de transcripción citoplásmicos, que una vez hecha la fosforilación por las JAK cinasas, migran al núcleo en donde activan algunos genes. Se sabe que las vías de JAK-STAT median los efectos de la prolactina y otros factores de crecimiento.

EFECTOS EN EL CRECIMIENTO

En animales jóvenes en quienes no se han fusionado las epífisis a las diáfisis en los huesos largos (véase cap. 21), el crecimiento es inhibido por la hipofisectomía y es estimulado por la hormona de crecimiento. Se acelera la condrogénesis y conforme se ensanchan las láminas epifisiarias cartilaginosas, depositan más matriz ósea en las epífisis; de esta forma, aumenta la talla. La administración de hormona de crecimiento a largo plazo en animales ocasiona gigantismo.

Una vez cerradas las epífisis, es imposible el crecimiento longitudinal o lineal; en este caso, el exceso de hormona de crecimiento causa deformidades óseas y de partes blandas, conocidas como **acromegalia.** El volumen de casi todas las vísceras se incrementa y también el contenido proteínico del organismo; además, se reduce el contenido de grasa **(recuadro clínico 18-1)**.

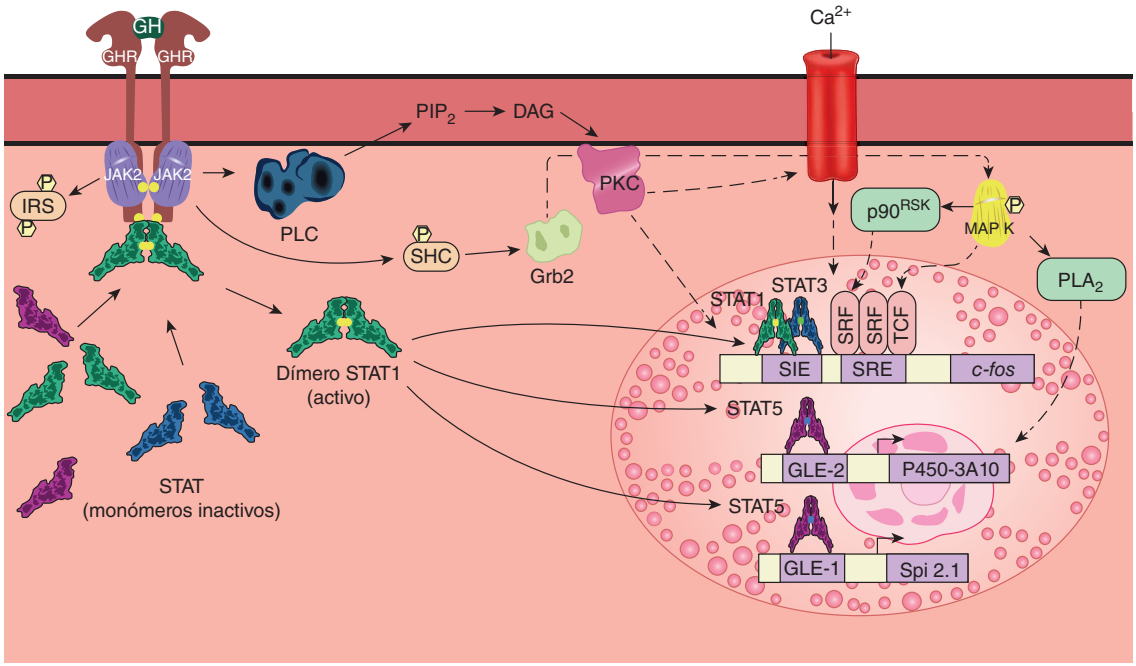


FIGURA 18-3 Algunas de las principales vías señalizadoras activadas por el receptor de hormona de crecimiento (GHR) dimerizado. Las flechas continuas indican vías establecidas y las de guiones, vías probables. En el capítulo 2 se exponen los detalles de la vía de PLC y la que va de Grb2 a MAP K. Las pequeñas letras P dentro de los hexágonos amarillos representan la fosforilación del factor indicado. GLE-1 y GLE-2, elementos de respuesta activados por interferón γ; IRS, sustrato del receptor de insulina; $p90^{RSK}$, una S6 cinasa; PLA_2, fosfolipasa A_2; SIE, elemento inducido por la Sis; SRE, elemento de respuesta en suero; SRF, factor de respuesta en suero; TCF, factor del complejo ternario.

EFECTOS EN LA HOMEOSTASIS DE PROTEÍNAS Y ELECTRÓLITOS

La somatotropina es una hormona anabólica proteínica y genera un balance de nitrógeno y de fósforo positivos, una mayor concentración plasmática de fósforo y disminución en la cifra de nitrógeno ureico y de aminoácidos en sangre. En adultos con deficiencia de la hormona, el uso de la misma somatotropina, pero obtenida por bioingeniería, hace que aumente la masa corporal magra y disminuya la grasa corporal, junto con incremento en el metabolismo y reducción en el colesterol plasmático. Aumenta la absorción de calcio en el tubo digestivo. Aminora la excreción de sodio y potasio por una acción que no depende de las suprarrenales, tal vez porque ambos electrólitos son "desviados" desde los riñones a los tejidos en crecimiento. Por otra parte, la excreción de 4-hidroxiprolina, un aminoácido, aumenta durante la fase de crecimiento y refleja la habilidad de la somatotropina para estimular la síntesis del colágeno soluble.

EFECTOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y GRASAS

En el capítulo 24, se señalan las acciones de la hormona de crecimiento en el metabolismo de carbohidratos. Se sabe que, por lo menos, algunas formas de la hormona son diabetógenas, porque incrementan la producción de glucosa en el hígado y generan un efecto antiinsulínico en los músculos. La hormona también es cetógena e incrementa las concentraciones circulantes de ácidos grasos libres (FFA); al aumentar dichas concentraciones, en el transcurso de algunas horas, se obtiene una fuente fácil de energía para los tejidos durante la hipoglucemia, el ayuno y los estímulos estresantes. La somatotropina no estimula directamente las células β del páncreas, pero intensifica la propiedad de la glándula para reaccionar a estímulos insulinógenos, como la arginina y la glucosa; constituye un mecanismo adicional por el cual la hormona activa el crecimiento, porque la insulina posee un efecto anabólico proteínico (véase cap. 24).

SOMATOMEDINAS

Los efectos de la hormona de crecimiento en el crecimiento, el cartílago y el metabolismo de proteínas dependen de la interacción entre la misma y las **somatomedinas**, que son factores polipeptídicos de crecimiento secretados por el hígado y otros tejidos. El primero que fue aislado recibió el nombre factor de sulfación, porque estimulaba la incorporación de sulfatos en el cartílago. Sin embargo, también propiciaba la formación de colágena por lo que se cambió su nombre al de somatomedina. Poco después, se supo que existían diferentes tipos de dicha sustancia y que estos eran miembros de una familia cada vez mayor de factores de crecimiento que influyen en diferentes tejidos y órganos.

Las principales somatomedinas circulantes (y en los seres humanos quizá las únicas) son el **factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I, somatomedina C)** y **factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF-II);** ambos guardan relación muy cercana con la insulina, excepto que sus cadenas C no están

RECUADRO CLÍNICO 18-1

Gigantismo y acromegalia

Los tumores de células somatotropas de la adenohipófisis (adenoma hipofisiario) secretan grandes cantidades de hormona de crecimiento, lo cual origina **gigantismo** en niños y **acromegalia** en adultos. Si el tumor aparece antes de la pubertad, la persona puede alcanzar una talla extraordinaria. Por otra parte, una vez terminada la fase de crecimiento lineal, surgen los signos característicos de acromegalia, que incluyen agrandamiento notable de manos y pies, cambios vertebrales atribuibles a osteoartritis, hinchazón de partes blandas, hirsutismo y protrusión de la zona supraciliar y del maxilar inferior. Al final, el crecimiento anormal de vísceras entorpece su función, al grado que el trastorno, que tuvo inicio insidioso, puede ser letal si no se trata. La hipersecreción de la hormona de crecimiento se acompaña de mayor producción de prolactina, en 20 a 40% de personas con acromegalia. En promedio, 25% de los pacientes muestra alteración en las pruebas de tolerancia a la glucosa y 4% de las mujeres termina por expulsar leche sin estar embarazadas. La acromegalia puede ser causada por tumores extrahipofisiarios e intrahipofisiarios que secretan somatotropina, así como por tumores hipotalámicos que secretan hormona liberadora de la hormona de crecimiento, pero estos últimos son inusuales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El elemento básico del tratamiento de la acromegalia sigue siendo el uso de análogos somatostatínicos que inhiben la secreción de hormona del crecimiento. En fecha reciente se sintetizó un antagonista del receptor de esta hormona y según se sabe, disminuye IGF-I plasmática y produce mejoría clínica en casos de acromegalia que no reaccionan a otros tratamientos. También es útil en la acromegalia y en el gigantismo la extirpación quirúrgica del tumor hipofisiario, pero a veces su práctica es muy difícil por las características invasivas de la neoplasia. En cualquier caso, se debe continuar con fármacos complementarios después de la operación, a fin de controlar los síntomas activos.

separadas (fig. 18-4) y poseen una extensión de la cadena A llamada dominio D. Otro miembro de la familia es la hormona relaxina (véase cap. 22). Los seres humanos tienen dos isoformas afines de la relaxina que se asemejan al factor de crecimiento similar a la insulina tipo II. En el cerebro del ser humano, se ha identificado una variante de IGF-I, el cual no posee los tres residuos aminoácidos en la terminación amino; también se han observados formas variantes de IGF-II (fig. 18-4). En hígado, cartílago y otros tejidos, se detectan ácidos ribonucleicos mensajeros (mRNA) de IGF-I e IGF-II, lo cual denota que son sintetizados en esos tejidos.



FIGURA 18-4 **Estructuras de IGF-I e IGF-II e insulina (ins) en seres humanos (porción superior).** El esquema inferior indica la estructura de IGF-II humano con sus enlaces disulfuro y también tres estructuras variantes: una extensión de 21 aminoácidos en la terminación carboxilo; una sustitución tetrapéptida en Ser-29 y otra tripéptida en Ser-33.

CUADRO 18-2 Comparación de la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF)

	Insulina	IGF-I	IGF-II
Otros nombres	—	Somatomedina C	Actividad estimulante de la multiplicación (MSA)
Número de aminoácidos	51	70	67
Origen	Células β pancreáticas	Hígado y otros tejidos	Diversos tejidos
Regulación de la concentración por	Glucosa	Hormona de crecimiento después del nacimiento; estado nutricional	Desconocido
Concentraciones plasmáticas	0.3–2 ng/ml	10-700 ng/ml; valor máximo en la pubertad	300-800 ng/ml
Proteínas transportadoras en plasma	No	Sí	Sí
Función principal	Control del metabolismo	Crecimiento de hueso y cartílago	Crecimiento en la vida fetal

Las propiedades de IGF I e IGF II y de la insulina se comparan en el cuadro 18-2; se unen ávidamente a las proteínas plasmáticas y, por lo menos en el caso del IGF I, prolongan su semivida en la circulación. Se han identificado seis proteínas transportadora diferentes del factor de crecimiento similar a la insulina con distinta distribución en diversos tejidos. Todas aparecen en el plasma, y la proteína transportadora 3 de factor del crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3) constituye 95% del transporte en la circulación. En el capítulo 24, se expone la contribución de los factores de crecimiento similares a la insulina a la actividad insuliniforme en la sangre. El receptor de IGF-I es muy semejante al de la insulina y es probable que utilice vías similares o idénticas de señales intracelulares. El receptor de IGF-II tiene una estructura diferente (fig. 24-5) e interviene en la "biodestinación" intracelular de hidrolasas ácidas y otras proteínas para que actúen en los organelos intracelulares. Antes del nacimiento, la secreción de IGF-I no depende de la hormona del crecimiento, pero es estimulado por esta después de nacer y posee notable actividad estimuladora del crecimiento. Su concentración en plasma aumenta durante la niñez y alcanza su punto máximo en la pubertad, para disminuir a valores reducidos en la senectud. En gran medida, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo II no depende de la hormona de crecimiento; interviene en el crecimiento del feto antes de nacer. En fetos humanos en los cuales esta se sobreexpresa, algunos órganos, en particular la lengua, otros músculos, los riñones, el corazón y el hígado, se desarrollan de manera desproporcionada en relación con el resto del cuerpo. En los adultos, el gen para IGF-II se expresa solo en el plexo coroideo y las meninges.

ACCIONES DIRECTAS E INDIRECTAS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Los conocimientos del mecanismo de acción de la hormona de crecimiento han evolucionado. Originalmente se pensó que generaba el crecimiento por acción directa en los tejidos y más tarde se planteó que actuaba solo gracias a su capacidad de inducir la síntesis de somatomedinas. Sin embargo, si se inyecta la hormona de crecimiento en una epífisis tibial proximal se produce un incremento unilateral del cartílago y este último, a semejanza de otros tejidos, sintetiza IGF-I. Una hipótesis actual para explicar tales resultados sostiene que la hormona del crecimiento actúa en el cartílago para transformar los condroblastos en células que responden a IGF-I. Este último factor producido en forma local y también el circulante hace que el cartílago crezca. Sin embargo, sigue siendo importante la intervención independiente de dicho factor circulante, porque la infusión intravenosa en ratas sin hipófisis, restaura el crecimiento óseo y corporal. De modo global, parece que dicha hormona y las somatomedinas se desempeñan de manera concertada y por colaboración, y que de forma independiente estimulan las vías que culminan en el crecimiento. La situación se complica casi inevitablemente por la existencia de múltiples formas de la hormona en la circulación, las cuales a veces, en algunas situaciones, tienen efectos contrarios.

En la figura 18-5 se resumen los criterios actuales sobre otras acciones de la hormona de crecimiento y del IGF-I. Sin embargo, esta hormona probablemente se combina con dicho factor en la circulación y también con el producido localmente, en diversas proporciones, para causar por lo menos algunos de los efectos mencionados.

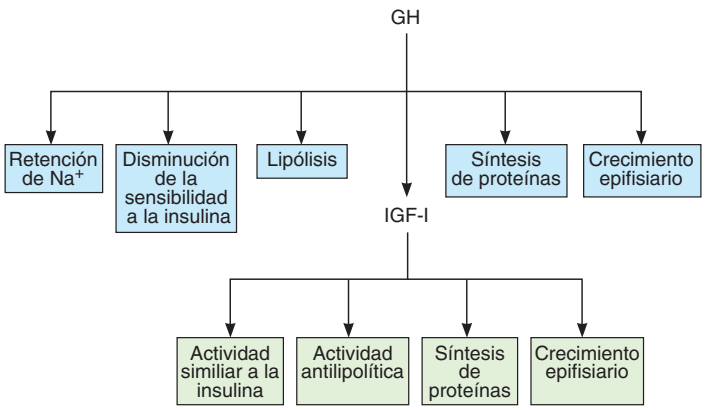


FIGURA 18-5 Acciones directas e indirectas de la hormona de crecimiento (GH). Estas últimas son mediadas por la capacidad de la hormona para inducir la producción de IGF-I. (Utilizado con autorización de R Clark and N Gesundheit.)

CONTROL HIPOTALÁMICO Y PERIFÉRICO DE LA SECRECIÓN DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

La secreción de la somatotropina (hormona de crecimiento) no es estable en el transcurso del tiempo. Los adolescentes muestran las concentraciones máximas circulantes y le siguen en ese orden los niños y por último, los adultos. Las concentraciones disminuyen en la edad avanzada, por lo que ha surgido gran interés por inyectar la hormona para antagonizar los efectos del envejecimiento. Esta incrementa la masa corporal magra y disminuye la grasa del cuerpo, pero no causa incrementos estadísticamente significativos de la potencia muscular ni del estado psíquico. A las fases del desarrollo, se sobreañaden variaciones diurnas en la secreción de la hormona. Durante el día se detectan concentraciones relativamente bajas, salvo que existan elementos específicos que activen su liberación (véase adelante). En el sueño, por otra parte, se generan grandes incrementos pulsátiles de secreción de la hormona; por tal razón, no sorprende que dicha secreción esté bajo control hipotalámico. El hipotálamo regula la producción de somatotropina al secretar la hormona que la libera o somatoliberina (GHRH, hormona liberadora de la hormona de crecimiento) y también de somatostatina, que inhibe la liberación de dicha hormona (véase cap. 17). Así, el equilibrio entre los efectos de dichos factores hipotalámicos en la hipófisis será el elemento que rija la magnitud de la liberación de la hormona. De este modo, los estímulos para la secreción de la hormona actúan al incrementar la secreción de hormona liberadora de la hormona de crecimiento por parte del hipotálamo, disminuir la de somatostatina o por ambos mecanismos. Un tercer elemento regulador de la secreción de la hormona de crecimiento es la **ghrelina.** El sitio principal de la síntesis y la secreción de dicha sustancia es el estómago, pero también se genera en el hipotálamo y posee notable actividad estimulante de la hormona de crecimiento. Además, al parecer interviene en la regulación de la ingestión de alimentos (véase cap. 26).

La secreción de hormona de crecimiento está controlada por una asa de retroalimentación, a semejanza de la que se observa con otras hormonas adenohipofisiarias (véase cap. 16). Actúa en el hipotálamo para antagonizar la liberación de hormona liberadora de la hormona de crecimiento. La somatotropina también incrementa las concentraciones circulantes de IGF I, y este a su vez ejerce un efecto inhibidor directo en la secreción de dicha hormona por la hipófisis; también estimula la secreción de somatostatina (fig. 18-6).

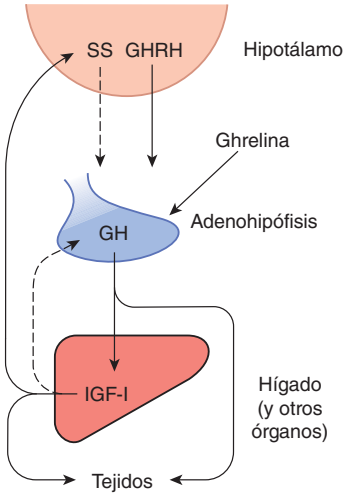


FIGURA 18-6 Control por retroalimentación de la secreción de hormona de crecimiento (GH). Las flechas continuas representan efectos positivos y las de guiones, inhibición. GHRH, hormona liberadora de la hormona de crecimiento; IGF-I, factor de crecimiento similar a la insulina tipo I. GH, hormona de crecimiento; SS, somatostatina.

Estímulos que afectan en la secreción de la hormona de crecimiento

La concentración basal plasmática de hormona de crecimiento (somatotropina) varía de 0 a 3 ng/ml en adultos normales. Sin embargo, es imposible conocer las velocidades de secreción si se tienen solo valores aislados, por la naturaleza irregular de la generación de la hormona. Por esa razón, quizá sean más esclarecedoras las concentraciones promedio que abarquen 24 h (véase adelante) y las cifras máximas, aunque ambos son difíciles de obtener en el medio clínico. Los estímulos que incrementan la secreción de la hormona de crecimiento se resumen en el cuadro 18-3. Estos estímulos que aumentan la secreción pertenecen a tres categorías generales: 1) situaciones como la hipoglucemia y el ayuno, en que disminuyen de modo real o inminente los sustratos para la producción de energía en las células; 2) situaciones en las que aumentan algunos aminoácidos en plasma; 3) estímulos perjudiciales. Se ha utilizado la

CUADRO 18-3 Estímulos que modifican la secreción de hormona de crecimiento en seres humanos

Estímulos que aumentan la secreción
Hipoglucemia
2-desoxiglucosa
Ejercicio
Ayuno
Aumento de las concentraciones circulantes de algunos aminoácidos
Alimento con proteínas
Infusión de arginina y otros aminoácidos
Glucagon
Lisina vasopresina
Estado hipnagógico
L-dopa y agonistas adrenérgicos α que atraviesan la barrera hematoencefálica
Apomorfina y otros agonistas del receptor de dopamina
Estrógenos y andrógenos
Estímulos perjudiciales (incluidos varias tensiones psicológicas)
Pirógenos
Estímulos que disminuyen la secreción
Sueño de movimientos oculares rápidos
Glucosa
Cortisol
Ácidos grasos libres
Medroxiprogesterona
Hormona de crecimiento e IGF-I

IGF, factor de crecimiento similar a insulina.

respuesta al glucagon para valorar la reserva de hormona del crecimiento. La secreción de esta última también se eleva en sujetos privados del sueño de movimientos oculares rápidos (REM, véase cap. 14) y queda inhibida durante el sueño de REM normal.

El goteo continuo intravenoso de soluciones glucosadas disminuye las concentraciones plasmáticas de somatotropina e inhibe la respuesta al ejercicio. Quizá el incremento surgido con la 2-desoxiglucosa depende de la deficiencia intracelular del mismo carbohidrato, porque bloquea el catabolismo de la glucosa-6-fosfato. Las hormonas sexuales inducen la secreción de la hormona de crecimiento, incrementan las respuestas de esta a los estímulos, como la arginina y la insulina, y actúan como factores que facilitan la actividad de la hormona de crecimiento en la periferia. Esto posiblemente contribuya a los valores relativamente altos de la hormona en la circulación y la "fase de aceleración rápida" del crecimiento que surge en la pubertad. Asimismo, las hormonas tiroideas inducen la secreción de somatotropina; por otra parte, el cortisol, los ácidos grasos libres y la medroxiprogesterona impiden dicha secreción.

La liberación de somatostatina se intensifica con L-dopa, que incrementa la liberación de dopamina y noradrenalina en el cerebro, así como por la apomorfina, agonista del receptor de dopamina.

FISIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO

La somatostatina, a pesar de su escasa importancia en el desarrollo fetal, asume una función decisiva en el crecimiento posnatal. No obstante, de manera global el crecimiento es un fenómeno complejo en el que intervienen no solo la hormona mencionada y las somatomedinas, sino como cabe anticipar por los datos de capítulos previos, recibe la influencia de hormonas tiroideas, andrógenos, estrógenos, glucocorticoides e insulina. Por supuesto, también intervienen factores genéticos y además depende de la nutrición adecuada. El crecimiento se caracteriza de modo normal por la sucesión ordenada de cambios de maduración y abarca la acreción de proteínas, así como aumentos en la longitud y el volumen y no solo el incremento de peso (que podría expresar la síntesis de grasas o la retención de sodio y agua, en lugar del crecimiento en sí).

FUNCIÓN DE LA NUTRICIÓN

El aporte alimenticio es el factor extrínseco más importante que se refleja en el crecimiento. La alimentación debe ser adecuada no solo en su contenido proteínico, sino también en el de vitaminas y minerales (véase cap. 26) y en calorías, para que las proteínas que recibe la persona no sean destinadas a generar energía. Sin embargo, una consideración importante al parecer es la edad en la cual ocurre la deficiencia alimentaria. Por ejemplo, una vez iniciada la fase de aceleración de crecimiento en la pubertad, persiste el crecimiento lineal notable incluso si disminuye la ingestión de nutrientes calóricos. Por otra parte, las lesiones y las enfermedades frenan el crecimiento porque intensifican la catabolia proteínica.

PERIODOS DEL CRECIMIENTO

Los perfiles del crecimiento varían poco de una especie a otra. Las ratas no dejan de crecer, aunque con menor ritmo, durante toda su vida. En los seres humanos, se observan dos periodos de crecimiento

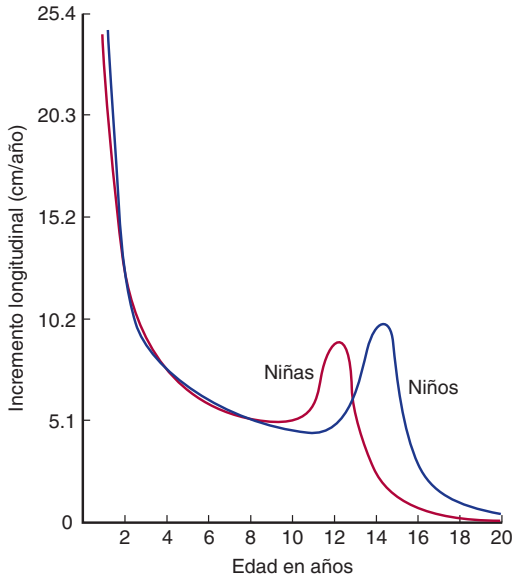


FIGURA 18-7 Velocidad de crecimiento en niños y en niñas desde el nacimiento hasta los 20 años.

rápido (fig. 18-7): el primero surge en la lactancia y el segundo, a finales de la pubertad, antes de concluir el crecimiento. El primer periodo de aceleración es en parte una continuación del lapso de crecimiento fetal. El segundo periodo en la etapa de la pubertad depende de la hormona del crecimiento, los andrógenos y los estrógenos, y la interrupción ulterior se debe en gran parte al cierre de las epífisis en los huesos largos, por acción de los estrógenos (véase cap. 21). Después de esa fecha, es imposible que la persona alcance una talla más alta. Las niñas maduran en fecha más temprana que los niños; por tal razón, surge más rápido la fase de aceleración del crecimiento. Por supuesto, en los dos géneros es variable el ritmo de crecimiento de tejidos individuales (fig. 18-8).

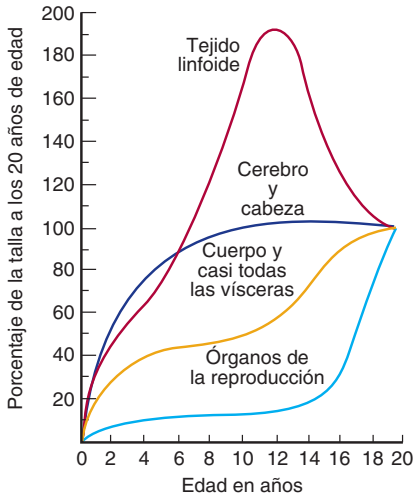


FIGURA 18-8 Crecimiento de diversos tejidos en edades distintas en relación con el porcentaje de la talla a los 20 años. Se incluyen curvas compuestas que incluyen datos de varones y niñas.

Es interesante destacar que durante la lactancia, por lo menos, el crecimiento no es un fenómeno continuo sino episódico o en saltos. Los aumentos de la talla de lactantes de 0.5 a 2.5 cm en cuestión de días, están separados por periodos de dos a 63 días en los cuales no se detecta crecimiento mesurable alguno. El origen del desarrollo episódico se desconoce.

EFECTOS HORMONALES

En la **figura 18-9** se incluye un esquema de las contribuciones de las hormonas al crecimiento después del nacimiento. En recién nacidos, aumenta la concentración plasmática de dicha hormona; más adelante, disminuyen las concentraciones promedio en reposo, pero son más altas las espigas de secreción de la hormona, en particular durante la pubertad, de modo que se eleva la concentración plasmática media por 24 h; esta es de 2 a 4 ng/ml en adultos normales, pero en niños corresponde a 5 a 8 ng/ml. Uno de los factores que estimulan la secreción de IGF-I es la hormona de crecimiento y en la infancia aumentan las concentraciones plasmáticas de dicho factor hasta alcanzar un máximo entre los 13 y 17 años de vida. A diferencia de esto, son constantes las concentraciones de IGF-II durante toda la fase de crecimiento posnatal.

La fase de aceleración de crecimiento para la etapa de la pubertad (fig. 18-7) depende en parte del efecto anabólico proteínico de los andrógenos; la secreción de andrógenos suprarrenales se intensifica en ese lapso en los dos géneros; sin embargo, también proviene de una interacción entre las hormonas sexuales, la hormona de crecimiento y el IGF-I. El tratamiento a base de estrógenos y andrógenos intensifica la secreción de somatotropina en respuesta a estímulos e incrementa la concentración plasmática de IGF-I, como consecuencia del aumento en la hormona circulante; esto a su vez, desencadena el crecimiento.

En el comienzo, los andrógenos y los estrógenos estimulan el crecimiento, pero estos últimos al final lo terminan, al hacer que se fusionen las epífisis con las diáfisis de huesos largos (cierre epifisiario). Una vez cerradas las epífisis, termina el crecimiento longitudinal (véase cap. 21); esta es la razón por la que los sujetos con precocidad sexual con frecuencia son enanos. Por otra parte, si el varón sufre castración antes de la pubertad, tiende a ser alto, a causa de la reducción de su producción de estrógeno y porque sus epífisis permanecen abiertas; de esta manera, persiste el crecimiento después de la etapa normal de la pubertad.

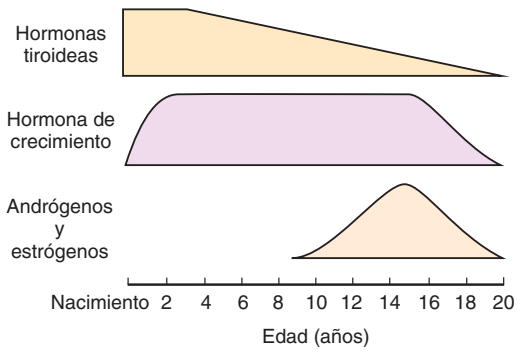


FIGURA 18-9 Importancia relativa de las hormonas en el crecimiento de seres humanos a diversas edades. Las hormonas tiroideas y las hormonas de crecimiento inducen una tasa de crecimiento rápido en el periodo neonatal y durante los primeros años de la vida, después de lo cual el efecto de las hormonas tiroideas se reduce de manera gradual. Por otra parte, el brote de crecimiento de la pubertad se debe a interacciones entre los efectos de la hormona del crecimiento y los esteroides sexuales. (Usada con autorización de DA Fisher.)

En animales a los que se les extirpa la hipófisis, la hormona de crecimiento intensifica el crecimiento, pero su efecto se potencia por hormonas de la tiroides, que por sí mismas no intervienen en tal función. Por todo lo expuesto, la acción de las hormonas tiroideas en la situación anterior es permisiva en relación con la de la hormona de crecimiento, tal vez al potenciar las acciones de la somatomedina. Las hormonas tiroideas al parecer también son necesarias para el ritmo normal de secreción de la hormona de crecimiento y las concentraciones basales de esta última son normales en el hipotiroidismo, pero a menudo aminora la respuesta de las mismas a la hipoglucemia. Las hormonas tiroideas causan amplios efectos en la osificación de cartílagos, el crecimiento de piezas dentales, el contorno de la cara y las proporciones corporales. Los enanos hipotiroideos (también llamados **cretinos**) poseen rasgos infantiloides **(fig. 18-10)**. La persona de muy corta estatura por panhipopituitarismo tiene características congruentes con su edad cronológica hasta la pubertad, pero dado que no tendrá maduración sexual, presentará rasgos juveniles en la vida adulta **(recuadro clínico 18-2)**.

En el capítulo 24 se revisa el efecto de la insulina en el crecimiento. Los animales diabéticos no crecen y la insulina estimula el crecimiento en animales sin hipófisis. Sin embargo, el crecimiento es relevante solo si se aportan grandes cantidades de carbohidratos y proteínas con la insulina. Las hormonas corticosuprarrenales diferentes de los andrógenos ejercen una acción permisiva en el crecimiento; los animales sin suprarrenales no crecen, a menos que se realice reposición hormonal, se conserve la presión arterial y la suficiencia circulatoria. Por otra parte, los glucocorticoides son inhibidores potentes del crecimiento por su acción directa en las células; la utilización de dosis farmacológicas de estos en niños torna lento o interrumpe el crecimiento durante el tratamiento.

RECUPERACIÓN DEL CRECIMIENTO

En niños, luego de enfermedades o inanición, se observa un periodo de **recuperación del crecimiento** **(fig. 18-11)**; en este, el ritmo de crecimiento supera lo normal. La aceleración del crecimiento suele persistir hasta llegar a la curva que se tenía de ese parámetro, para después lentificarse y seguir el ritmo normal. Se desconocen los mecanismos que desencadenan y controlan la recuperación del crecimiento.

GONADOTROPINAS HIPOFISIARIAS Y PROLACTINA

QUÍMICA

La hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) están compuestas de una subunidad α y otra β. Son glucoproteínas que contienen las hexosas manosa y galactosa, las hexosaminas N-acetilgalactosamina y N-acetilglucosamina y la metilpentosa, fucosa. También contienen ácido siálico. Los carbohidratos en las moléculas de gonadotropinas

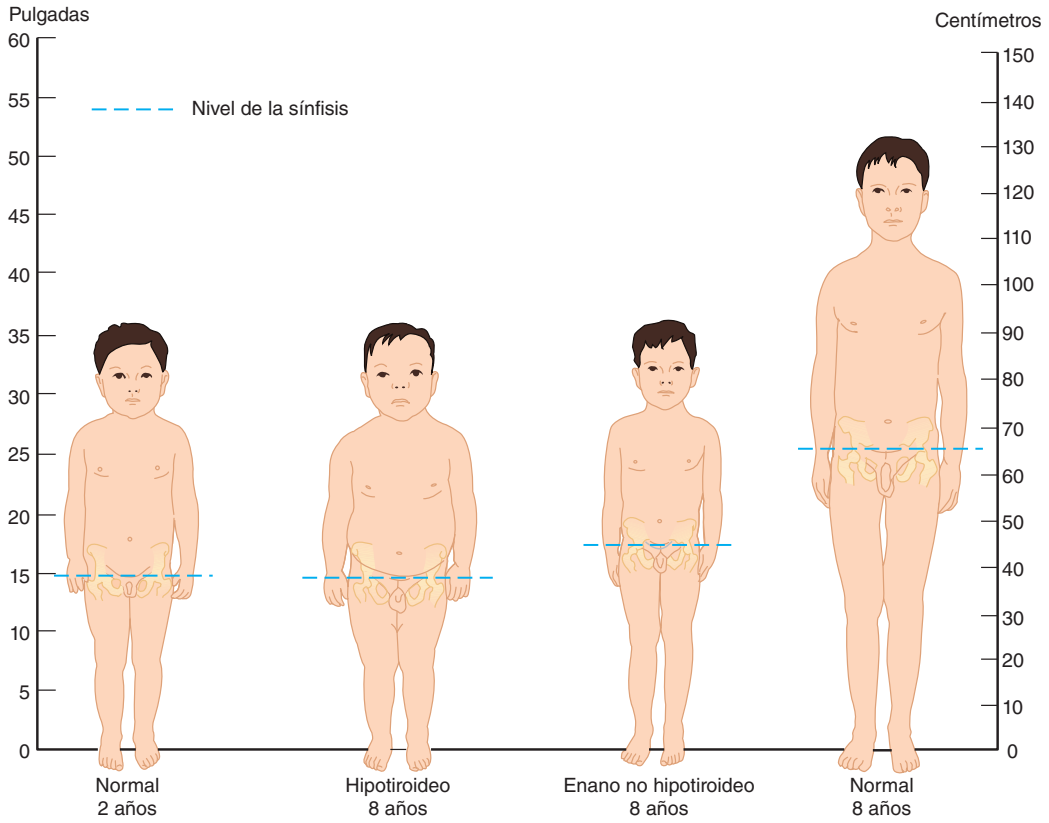


FIGURA 18-10 **Crecimiento normal y anormal.** Los enanos hipotiroideos (cretinos) conservan sus proporciones infantiles, en tanto los que tienen talla corta de origen constitucional, y en menor magnitud, aquéllos con hipopituitarismo, muestran proporciones que son características de su edad cronológica (recuadro clínico 18-2). (Reproducido con autorización de Wilkins L: *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*, 3rd ed, Thomas, 1966.)

incrementan su potencia al lentificar de manera importante su metabolismo. La semivida de la FSH de seres humanos es de 170 min en promedio, y la LH de alrededor de 60 min. Las mutaciones con pérdida de función en el receptor de FSH causan hipogonadismo. Las mutaciones con ganancia de función causan una forma espontánea de **síndrome de hiperestimulación ovárica**, cuadro en el que se estimulan los folículos y el ovario libera citocinas, lo cual intensifica la permeabilidad vascular y genera choque.

La prolactina hipofisiaria de seres humanos contiene 199 residuos aminoácidos y tres enlaces disulfuro; muestra enorme semejanza estructural con las hormonas de crecimiento humana y somatomamotropina coriónica (hCS). La semivida de la prolactina, a semejanza de la de hormona de crecimiento, es de casi 20 min. Prolactinas estructuralmente similares son secretadas por el endometrio y por la placenta.

RECEPTORES

Los receptores de FSH y LH son estructuras acopladas a la proteína G, acoplados a la adenilil ciclasa a través de una proteína G estimulante (G_s; véase capítulo 2). Además, cada una tiene un dominio extracelular extendido y glucosilado.

El receptor de prolactina humana se asemeja al de la hormona de crecimiento y pertenece a una superfamilia de receptores que incluye precisamente el de esta última hormona y los correspondientes a muchas citocinas y otros de crecimiento hematopoyético (véanse capítulos 2 y 3). Dimeriza y activa los transductores de señales/de cinasa Janus y activadores de transcripción (JAK-STAT) y otras cascadas de enzimas intracelulares (fig. 18-3).

ACCIONES

Cuando se elimina o destruye la hipófisis surge atrofia de testículos y ovarios. En los capítulos 22 y 23 se describen en detalle las acciones de la prolactina y de las gonadotropinas FSH y LH, así como los de la gonadotropina secretada por la placenta. La FSH permite conservar el epitelio espermatogénico al estimular las células de Sertoli del varón y se ocupa del crecimiento temprano de los folículos ováricos en la mujer. La LH muestra tropismo por las células de Leydig y en mujeres se encarga de la maduración final de los folículos ováricos y la secreción de estrógenos por parte de ellos. También interviene en la ovulación, en la formación inicial del cuerpo amarillo y la secreción de testosterona.

La prolactina genera la secreción de leche desde la mama después de que ha sido preparada por el estrógeno y la progesterona. Su efecto en la mama comprende aumentar los niveles de mRNA con la producción ulterior de caseína y lactalbúmina. Sin embargo, la acción de dicha hormona no se ejerce en el núcleo celular y la

RECUADRO CLÍNICO 18-2

Enanismo

Los comentarios sobre el control del crecimiento sugieren que la talla corta puede tener diversos orígenes. Tal vez provenga de deficiencias de hormona liberadora de la hormona de crecimiento, somatotropina o de una menor secreción de IGF-I. La deficiencia aislada de somatotropina casi siempre depende de deficiencia de hormona liberadora de la hormona de crecimiento; en estos casos, la respuesta de la hormona de crecimiento a GHRH es normal. Sin embargo, algunas personas con la deficiencia aislada de dicha hormona muestran anomalías en las células somatotropas. En otro grupo de niños enanos, la concentración plasmática de hormona de crecimiento es normal o mayor, pero los receptores de esta hormona no reaccionan, como consecuencia de mutaciones que los inactivan (pierden su función). El cuadro clínico resultante se conoce como **insensibilidad a la hormona del crecimiento** o **enanismo de Laron.** En esos casos, disminuye de manera extraordinaria el IGF-I plasmático y la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina**,** la cual depende también de somatotropina. Los pigmeos africanos muestran concentraciones plasmáticas normales de hormona de crecimiento y una disminución pequeña en el valor plasmático de proteína transportadora de la somatotropina. Sin embargo, su concentración plasmática de IGF-I no aumenta en la pubertad y su crecimiento es menor que el de testigos no enanos, durante toda la prepubescencia.

La talla corta también puede ser causada por mecanismos que no dependen de defectos específicos en el eje de la hormona de crecimiento. Es un signo característico del hipotiroidismo de niños (cretinismo) y se observa en pacientes con pubertad temprana (precoz); también es parte del síndrome de **disgenesia gonadal** en donde los pacientes tienen una estructura cromosómica XO en vez de XX o XY (véase cap. 25). Diversos trastornos de huesos y del metabolismo causan deficiencia del crecimiento y, en muchos casos, se desconoce su causa ("retraso constitucional del crecimiento"). El maltrato y el descuido crónicos también originan enanismo en niños, el cual no depende de la nutrición deficiente; se conoce dicho problema como **enanismo psicosocial** o **síndrome de Kaspar Hauser**, en honor del primer paciente cuyo caso se publicó originalmente. Por último, la **acondroplasia,** que es la modalidad más habitual de enanismo en seres humanos, se caracteriza por extremidades cortas y tronco normal. Es un trastorno autosómico dominante originado por mutación del gen que codifica el **receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3)**; este miembro de dicha familia se expresa normalmente en cartílago y cerebro.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento del enanismo depende de su causa primaria. Si el tratamiento de remplazo de la hormona necesaria se inicia a muy breve plazo en algunos niños adecuados, se logra una estatura casi normal. Por todo lo expresado, el hecho de disponer de las formas de hormona de crecimiento y de IGF-I obtenidas por bioingeniería, ha mejorado en grado sumo el tratamiento en casos en que tales hormonas mostraban deficiencia.

impiden los inhibidores de microtúbulos. La prolactina también inhibe los efectos de las gonadotropinas, posiblemente al actuar a nivel del ovario. También evita la ovulación en mujeres que amamantan. No se ha dilucidado la función de dicha hormona en varones sanos, pero el exceso de prolactina secretada por algunos tumores causa impotencia.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA

Los factores que regulan la secreción de prolactina por parte de la hipófisis se traslapan, es decir, tienen muchos puntos comunes, en parte con los que originan la secreción de la hormona de crecimiento, pero se advierten diferencias importantes, y algunos estímulos intensifican la secreción de prolactina en tanto que disminuyen la de la hormona de crecimiento (y viceversa) **(cuadro 18-4)**. La concentración plasmática normal de prolactina es de casi 5 ng/ml en varones y de 8 ng/ml en mujeres. La secreción es inhibida en forma tónica por el hipotálamo y la sección del infundíbulo hipofisiario hace que aumente el nivel de prolactina circulante. De este modo, el efecto de la dopamina, hormona que inhibe la prolactina hipotalámica debe ser mayor normalmente que la de los diversos péptidos hipotalámicos con actividad liberadora de prolactina. En seres humanos, la secreción de prolactina se incrementa con el ejercicio, operaciones quirúrgicas y estrés psicológico, y la estimulación del pezón (cuadro 18-4). Las concentraciones plasmáticas de prolactina aumentan durante el sueño y el incremento inicia el dormir y persiste durante todo ese lapso. La secreción aumenta en el embarazo y alcanza su máximo al momento del parto, para después en un plazo de unos ocho días la concentración plasmática de la hormona disminuye a la que tenía antes del embarazo. El amamantamiento (succión) causa un incremento inmediato de la secreción, pero la magnitud del aumento disminuye poco a poco después que la mujer ha amamantado a su hijo por más de tres meses. Con la lactancia duradera, se produce la secreción de leche con niveles de prolactina que están en límites normales.

La L-dopa lentifica la secreción de prolactina al incrementar la formación de dopamina; la bromocriptina y otros agonistas dopamínicos inhiben la secreción, porque estimulan a los receptores dopamínicos. La cloropromazina y fármacos similares que bloquean los receptores dopamínicos intensifican la secreción de prolactina. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) estimula la secreción de prolactina además de TSH, y en el tejido hipotalámico se detectan polipéptidos adicionales con la actividad liberadora de prolactina. Los estrógenos generan un incremento de la secreción de prolactina de evolución lenta como consecuencia de su acción directa en las células lactotropas.

Se ha corroborado que la prolactina facilita la secreción de dopamina en la eminencia media; por tal razón la hormona actúa en el hipotálamo por un mecanismo de retroalimentación negativa para inhibir su propia secreción.

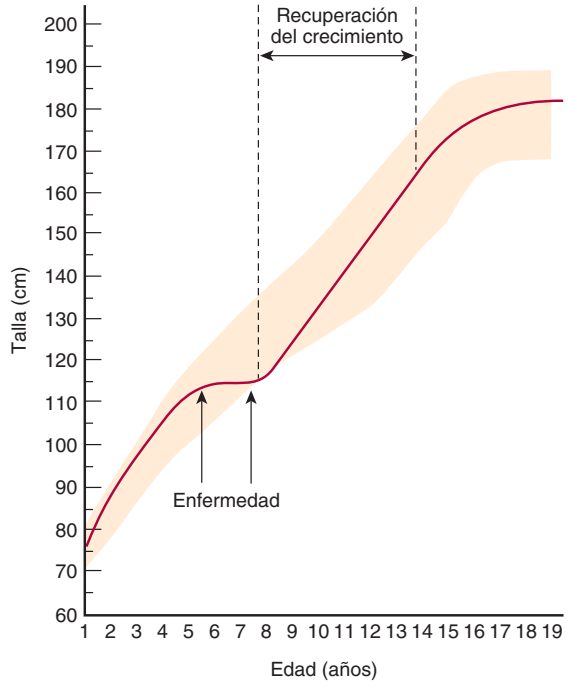


FIGURA 18-11 Curva de crecimiento de un niño normal que padeció una enfermedad desde los cinco años, que terminó a los siete años. El área sombreada indica los límites de tallas normales correspondientes a cada edad. La línea roja presenta el crecimiento real del niño estudiado. La "recuperación" del crecimiento al final permitió que tuviera la talla correspondiente a su curva normal previa. (Modificada con autorización de Boersma B, Wit JM: Catch-up growth, Endocr Rev 1997;18(5):646-661.)

CUADRO 18-4 Comparación de factores que afectan la secreción de prolactina y hormona de crecimiento humanas

Factor	Prolactina	Hormona de crecimiento
Sueño	I+	I+
Amamantamiento	I++	N
Estimulación de la mama en mujeres que no amamantan a su hijo	I	N
Estrés	I+	I+
Hipoglucemia	I	I+
Ejercicio extenuante	I	I
Coito en mujeres	I	N
Embarazo	I++	N
Estrógenos	I	I
Hipotiroidismo	I	N
TRH	I+	N
Fenotiazinas, butirofenonas	I+	N
Opioides	I	I
Glucosa	N	D
Somatostatina	N	D+
L-dopa	D+	I+
Apomorfina	D+	I+
Bromocriptina y derivados del cornezuelo	D+	I

I, incremento moderado; I+, incremento intenso; I++, incremento muy intenso; N, sin cambios; D, decremento moderado; D+, decremento intenso; TRH, hormona liberadora de tirotropina

EFECTOS DE LA INSUFICIENCIA HIPOFISIARIA

CAMBIOS EN OTRAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS

Los cambios muy amplios que aparecen después de que la hipófisis se extirpó por cirugía o se destruyó por alguna enfermedad en seres humanos o animales, son previsibles en cuanto a las funciones hormonales sabidas de la glándula. En el hipopituitarismo, se atrofia la corteza suprarrenal y la glándula secreta concentraciones reducidas de glucocorticoides y hormonas sexuales. No hay incrementos de la secreción de aldosterona inducidos por estrés, pero son normales la secreción basal de dicha hormona y el aumento inducido por depleción de sodio, por lo menos durante algún tiempo. No surge deficiencia de mineralocorticoides y por tal razón, no ocurre pérdida de sodio ni choque hipovolémico, pero la imposibilidad de incrementar la secreción de glucocorticoides hace que las personas con insuficiencia hipofisiaria sean muy sensibles a los estados de estrés. En el capítulo 20, se comentó la aparición de pérdida de sodio en el hipopituitarismo de vieja fecha. Se observa inhibición del crecimiento (véase antes). La función tiroidea llega a concentraciones muy bajas y el sujeto casi no tolera el frío. Surge atrofia de las gónadas, cesan los ciclos menstruales y desaparecen algunas de las características sexuales secundarias.

SENSIBILIDAD A LA INSULINA

Los animales sin hipófisis tienden a presentar hipoglucemia, en particular con el ayuno. La hipofisectomía mejora la diabetes mellitus (véase cap. 24) e intensifica de modo extraordinario el efecto hipoglucemiante de la insulina; ello se debe en parte a la deficiencia de hormonas corticosuprarrenales, pero los animales sin hipófisis son más sensibles a la insulina en comparación con aquellos que no tienen suprarrenales, porque también carecen del efecto antiinsulínico de la hormona de crecimiento.

METABOLISMO DEL AGUA

La destrucción selectiva de la adenohipófisis y los núcleos supraópticos ocasiona diabetes insípida (véase cap. 17), pero la eliminación de las dos mitades de la hipófisis por lo general solo causa poliuria transitoria. En el pasado, se pensaba que la adenohipófisis secretaba una "hormona diurética", pero la mejoría de la diabetes insípida se puede explicar realmente por la reducción de la carga osmótica impuesta al organismo para su excreción. Las partículas osmóticamente activas retienen agua en los túbulos renales (véase cap. 38). A causa de la deficiencia de hormona adrenocorticotrópica disminuye el catabolismo proteínico en animales sin hipófisis. Dada la deficiencia

de hormona estimulante de tiroides, el metabolismo es bajo. Como consecuencia, un número menor de productos osmóticamente activos del catabolismo son filtrados y disminuye el volumen de orina, incluso en ausencia de vasopresina. La deficiencia de somatotropina contribuye a la disminución de la filtración glomerular en animales sin hipófisis y la hormona de crecimiento intensifica dicha filtración y también el flujo plasmático por los riñones en seres humanos. Por último, ante la deficiencia de glucocorticoides, también se advierte excreción deficiente de la carga de agua, que se identifica en animales sin suprarrenales. Por todo lo comentado, la actividad "diurética" de la adenohipófisis se podría explicar por las acciones de las hormonas adrenocorticotrópica, estimulante de tiroides y del crecimiento.

OTRAS ALTERACIONES

Si la deficiencia de hormona de crecimiento aparece en la vida adulta, por lo regular se acompaña de deficiencias en otras hormonas adenohipofisiarias. La escasez de hormona adrenocorticotrópica y otras hormonas hipofisiarias con actividad de hormona estimulante de melanocitos quizás explique la palidez de la piel en personas con hipopituitarismo. En adultos se advierte pérdida moderada de proteínas, pero la consunción no constituye un signo característico del hipopituitarismo en seres humanos y muchos sujetos con insuficiencia hipofisiaria tienen una nutrición adecuada.

CAUSAS DE INSUFICIENCIA HIPOFISIARIA EN SERES HUMANOS

Los tumores de la adenohipófisis causan insuficiencia hipofisiaria. Otra causa de hipopituitarismo son los quistes suprasillares, restos de la bolsa de Rathke, los cuales se agrandan y comprimen la hipófisis. En mujeres que presentan un episodio de choque por hemorragia puerperal, puede haber infarto de la hipófisis y más adelante en el puerperio tal vez surja necrosis de la glándula **(síndrome de Sheehan).** El riego sanguíneo del lóbulo anterior es vulnerable porque las finas arterias descienden por el infundíbulo a través del diafragma rígido de la silla turca y durante el embarazo hay agrandamiento de la hipófisis. El infarto de la glándula es muy inusual en varones.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La hipófisis (glándula pituitaria) es un órgano indispensable para regular las funciones de las glándulas de todo el organismo y ejerce acciones endocrinas independientes, en órganos y tejidos periféricos de muy diversa índole. Está formada por dos lóbulos funcionales en los seres humanos: el anterior, o adenohipófisis, secreta innumerables hormonas trópicas y, el posterior, o neurohipófisis, que contiene terminaciones nerviosas, que libera oxitocina y vasopresina. El lóbulo intermedio es notable en vertebrados inferiores, pero no en seres humanos ni en otros mamíferos.
- Las células corticotropas de la adenohipófisis sintetizan proopiomelanocortina que es la precursora de ACTH, endorfinas y melanotropinas; estas últimas tienen una participación decisiva en el control del color de la piel en peces, anfibios y reptiles, en tanto que la ACTH es la hormona reguladora primaria de la pigmentación cutánea en mamíferos.
- La hormona de crecimiento se sintetiza por células somatotropas. Su secreción es episódica en reacción a factores hipotalámicos y también está sujeta a inhibición por un asa de retroalimentación. Parte del fondo común circulante de la hormona está unido a proteína.
- La hormona de crecimiento activa el crecimiento e influye en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas, para reaccionar a situaciones de gran urgencia. De las acciones periféricas de dicha hormona, muchas (pero no todas) pueden atribuirse a su propiedad de estimular la producción de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I).
- El crecimiento expresa una interrelación compleja de acciones de la somatotropina, de IGF-I y otras hormonas, así como de influencias extrínsecas y de factores genéticos. Las consecuencias de la producción excesiva o deficiente de tales influencias depende de la fecha en que ocurra, es decir, antes o después de la pubertad. Las deficiencias en los componentes de la vía de la hormona de crecimiento en la niñez culminan en enanismo y, la producción excesiva ocasiona gigantismo, acromegalia o ambos.
- La hipófisis también genera hormonas que regulan tejidos de la reproducción y la lactancia como la hormona foliculoestimulante, la luteinizante y prolactina. Esta última en particular es regulada por muchos de los factores que también controlan la secreción de hormona de crecimiento, aunque los elementos reguladores específicos pueden tener efectos antagónicos.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Una neurocientífica estudia la comunicación entre el hipotálamo y la hipófisis en un modelo de rata. Interrumpe el flujo sanguíneo a través de la eminencia media y después mide las concentraciones circulantes de hormonas hipofisiarias luego de estimulación fisiológica apropiada. De las siguientes hormonas: ¿en cuáles no modificará la secreción la manipulación experimental?
   A. Hormona de crecimiento
   B. Prolactina
   C. Hormona estimulante de la tiroides
   D. Hormona foliculoestimulante
   E. Vasopresina.
2. ¿Cuál de las hormonas hipofisiarias siguientes es un péptido opioide?
   A. Hormona melanocitoestimulante α (α-MSH)
   B. MSH β
   C. ACTH
   D. Hormona de crecimiento
   E. Endorfina β.
3. Una mujer presenta una hemorragia grave durante el parto y presenta estado de choque. Una vez que se recupera presenta manifestaciones de hipopituitarismo. ¿Cuál de las situaciones siguientes no presentará esta mujer?
   A. Caquexia
   B. Infertilidad
   C. Palidez
   D. Hipometabolismo basal
   E. Intolerancia al estrés.
4. Un científico observa que el goteo intravenoso de hormona de crecimiento en la eminencia media del hipotálamo en animales de experimentación, inhibe la secreción de dicha hormona, y

llega a la conclusión de que esto prueba que tal sustancia ejerce un mecanismo de retroalimentación para inhibir la secreción de hormona liberadora de la hormona de crecimiento. ¿Es aceptable tal conclusión?

A. No, porque la hormona de crecimiento no cruza la barrera hematoencefálica
B. No, porque la hormona de crecimiento infundida quizás estimule la secreción de dopamina
C. No, porque las sustancias colocadas en la eminencia media pueden ser transportadas a la adenohipófisis
D. Sí, porque la hormona de crecimiento administrada a nivel sistémico inhibe su propia secreción
E. Sí, porque la hormona de crecimiento se fija a la hormona liberadora de la hormona de crecimiento y la inactiva.

5. El receptor de hormona de crecimiento:

A. activa las proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G)
B. necesita de la dimerización para ejercer sus efectos
C. debe internalizarse para llevar a cabo sus acciones
D. se asemeja al receptor del IGF-I
E. se asemeja al receptor de hormona adrenocorticotrópica.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Ayuk J, Sheppard MC: Growth hormone and its disorders. Postgrad Med J 2006;82:24.

Boissy RE, Nordlund JJ: Molecular basis of congenital hypopigmentary disorders in humans: A review. Pigment Cell Res 1997;10:12.

Brooks AJ, Waters MJ: The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. Nat Rev Endocrinol 2010;6:515.

Buzi F, Mella P, Pilotta A, Prandi E, Lanfranchi F, Carapella T: Growth hormone receptor polymorphisms. Endocr Dev 2007;11:28.

Fauquier T, Rizzoti K, Dattani M, Lovell-Badge R, Robinson ICAF: SOX2-expressing progenitor cells generate all of the major cell types in the adult mouse pituitary gland. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:2907.

Hindmarsh PC, Dattani MT: Use of growth hormone in children. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006;2:260.

CAPÍTULO 19

Glándula tiroides

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la estructura de la glándula tiroides y la relación que guarda con sus funciones.
- Definir la naturaleza química de las hormonas tiroideas y los mecanismos de su síntesis.
- Conocer la participación decisiva del yodo en la glándula tiroides y la forma en que se controla su transporte.
- Describir la importancia de las proteínas transportadoras en el transporte de hormonas tiroideas y el metabolismo periférico.
- Identificar la función del hipotálamo y la hipófisis como reguladores de la función tiroidea.
- Definir los efectos de las hormonas tiroideas en la homeostasia y el desarrollo.
- Conocer las situaciones básicas en que la función tiroidea es anormal y el tratamiento adecuado.

INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides es una de las estructuras endocrinas de mayor tamaño del organismo y desempeña dos funciones primarias. La primera es secretar las hormonas tiroideas que conservan el metabolismo en los tejidos de manera óptima para su función normal. Estas hormonas estimulan el consumo de oxígeno por parte de casi todas las células corporales; intervienen en la regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos y, como consecuencia, influyen en la masa corporal y las funciones mentales. Las consecuencias de la disfunción de la glándula dependen de la etapa de la vida en que aparecen y se manifiestan. La glándula tiroides no es esencial para la vida, pero su agenesia o hipofunción durante la vida fetal y la neonatal causan retraso mental importante y enanismo. En adultos, el hipotiroidismo se acompaña de lentificación de las funciones psíquicas y físicas, con mala resistencia al frío. En cambio, la secreción tiroidea excesiva ocasiona desgaste corporal, nerviosismo, taquicardia y generación excesiva de calor. La función tiroidea es controlada por la hormona estimulante de tiroides (TSH o tirotropina) de la adenohipófisis. A su vez, la secreción de dicha hormona es intensificada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH) del hipotálamo, también sujeta a control por retroalimentación negativa al aumentar las concentraciones de hormonas tiroideas, que actúan en la adenohipófisis y el hipotálamo.

La segunda función de la glándula tiroides es secretar calcitonina, hormona que regula las concentraciones circulantes de calcio. Dicha función se revisa en el capítulo 21, en el contexto más amplio de la homeostasis integral de dicho ion.

Biblioteca Médica Virtual

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

La forma de la glándula tiroides es como la de una mariposa sobre la tráquea en la cara anterior del cuello. Se desarrolla a partir de una evaginación del piso de la faringe; el **conducto tirogloso,** que define la trayectoria de la glándula desde la lengua hasta el cuello, a veces persiste en el adulto. Los dos lóbulos de la glándula en el ser humano están conectados por un puente hístico, el **istmo del tiroides** y de este último nace un **lóbulo piramidal,** por delante de la laringe (fig. 19-1). La glándula está muy vascularizada y tiene uno de los mayores índices de flujo sanguíneo por gramo de tejido, entre todos los órganos corporales.

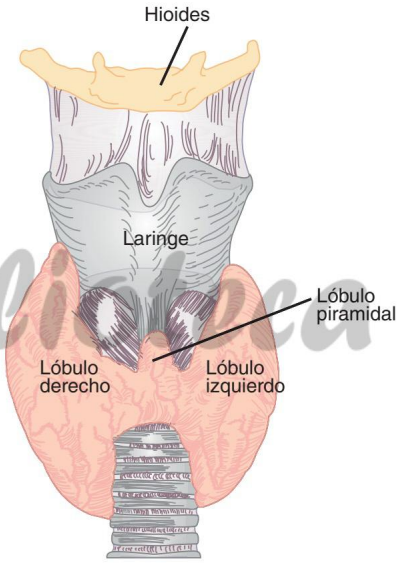


FIGURA 19-1 **La tiroides del ser humano.**

Biblioteca Médica Virtual

La porción de la glándula encargada de la producción de hormona tiroidea consiste en múltiples **acinos (folículos).** Cada folículo esférico está rodeado de una sola capa de células epiteliales polarizadas llenas de un material proteináceo de color rosa llamado **coloide.** Dicho material está compuesto de manera predominante por la glucoproteína, tiroglobulina. Si la glándula está inactiva, el coloide abunda, los folículos son grandes y las células que los revisten en su interior se aplanan. En la glándula activa, los folículos son pequeños, las células son cúbicas o cilíndricas y se advierten las zonas de resorción activa del coloide al interior de los tirocitos en la forma de "lagunas de resorción" (fig. 19-2).

Las microvellosidades sobresalen en el interior del coloide desde el vértice de las células tiroideas y, en su interior, se extienden los conductillos. El retículo endoplásmico es prominente, una característica que es común a muchas células glandulares y se identifican los gránulos secretores que contienen tiroglobulina (fig. 19-3). Las células tiroideas individuales se hallan sobre una lámina basal que las separa de los capilares vecinos; estos últimos son fenestrados, con forma similar a la observada en otras glándulas endocrinas (véase cap. 31).

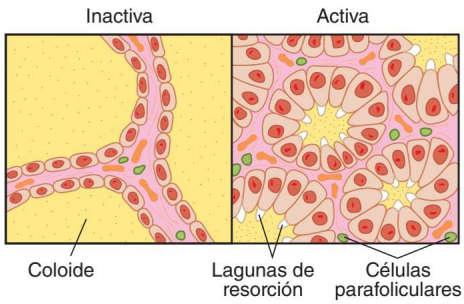


FIGURA 19-2 **Estructura histológica de la tiroides.** Aspecto de la glándula en fases de inactividad (izquierda) y de secreción activa (derecha). Se destacan las "lagunas de resorción" pequeñas "en sacabocado" en el coloide, junto a las células en la glándula activa.

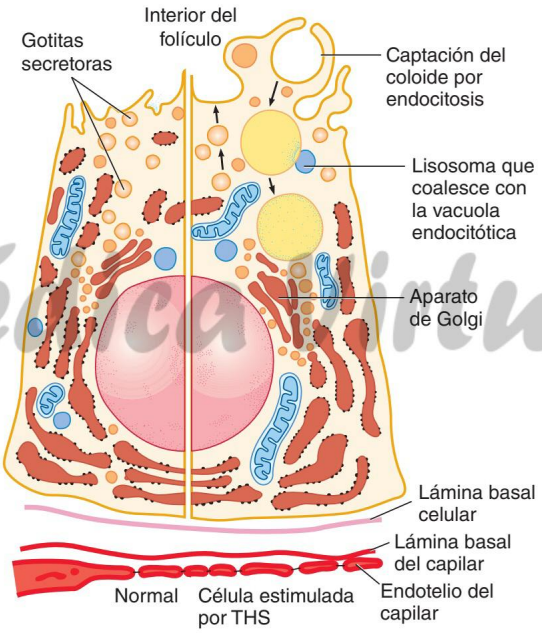


FIGURA 19-3 **Célula tiroidea. Izquierda:** estructura normal. **Derecha:** después de estimulación con TSH. Las flechas en el lado derecho indican la secreción de tiroglobulina en el coloide. En la derecha, también se incluye la endocitosis del coloide y la aparición de una vacuola que contiene coloide. La célula se apoya sobre un capilar con fenestraciones en la pared endotelial.

FORMACIÓN Y SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

ASPECTOS QUÍMICOS

La principal hormona secretada por la glándula tiroides es la **tiroxina** (T_4) y, en cantidades mucho menores, la **triyodotironina** (T_3)**.** Esta última posee actividad biológica mucho mayor que la tiroxina y es generada de manera específica en su sitio de acción en tejidos periféricos, por desyodación de la tiroxina (véase adelante). Las dos hormonas son aminoácidos que contienen yodo (fig. 19-4). En la sangre venosa que sale de la tiroides, se identifican también cantidades pequeñas de triyodotironina inversa (3,3′,5′-triyodotironina [RT_3]) y otros compuestos. Esta última no posee actividad biológica.

HOMEOSTASIA DEL YODO

El yodo es un elemento esencial para la síntesis de la hormona tiroidea; el que está presente en los alimentos es absorbido por los intestinos y llega a la circulación. Las vías ulteriores que sigue se resumen en la figura 19-5. La ingestión mínima diaria de dicho metaloide para conservar en límites normales la función tiroidea es de 150 μg en adultos. En casi todos los países desarrollados, la complementación a base de sal de mesa denota que el consumo promedio de dicho elemento con los alimentos es de casi 500 μg/día. Los principales órganos que captan el yodo circulante son la glándula tiroides, que lo utiliza para sintetizar sus hormonas, y los riñones, que lo excretan por la orina. A la tiroides se incorporan 120 μg/día, con los ritmos normales de síntesis y secreción de las

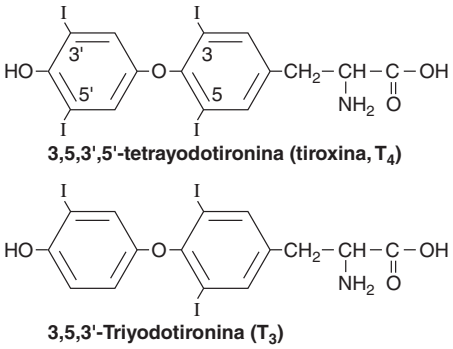


FIGURA 19-4 **Hormonas tiroideas.** Los números en los anillos de la fórmula de T_4 señalan el número de las posiciones en la molécula. La T_3 inversa (RT_3) es la 3,3′,5′-triyodotironina.

hormonas tiroideas. La glándula secreta 80 μg/día, en la forma de triyodotironina y tiroxina, en tanto que regresan por difusión 40 μg/día al líquido extracelular (ECF). Estas dos hormonas circulantes son metabolizadas en el hígado y otros tejidos, y retornan al líquido extracelular otros 60 μg/día. Algunos derivados de hormonas tiroideas son excretados por la bilis y parte del yodo en ellos se reabsorbe (circulación enterohepática), pero por las heces hay una pérdida de casi 20 μg de yodo al día. Por lo comentado, la cantidad total de yodo que se incorpora al líquido extracelular es de 500 + 40 + 60 = 600 μg/día; de este, 20% es captado por la tiroides, en tanto 80% es excretado por la orina.

TRANSPORTE DE YODO POR LOS TIROCITOS

Las membranas basolaterales de los tirocitos frente a los capilares contienen un **transporte paralelo** de dos iones de sodio y uno de yodo (**NIS, Na^+/I^- symporter**) que lleva a estos al interior de la célula con cada ciclo, contra el gradiente electroquímico del yodo; dicho transporte paralelo es capaz de generar concentraciones de yodo intracelulares 20 a 40 veces mayores que las que prevalecen en el plasma. El proceso incluye un transporte activo secundario (véase cap. 2), y la energía la suministra la salida activa de sodio, desde los tirocitos, por acción de la ATPasa de sodio y potasio. El transporte paralelo de iones de sodio y yodo es regulado por mecanismos transcripcionales, y por entrada y salida activos en la membrana basolateral del tirocito; en particular, la hormona estimulante de tiroides (TSH; véase adelante) induce la expresión de NIS y su retención en la membrana basolateral, sitio donde media la captación sostenida de yodo.

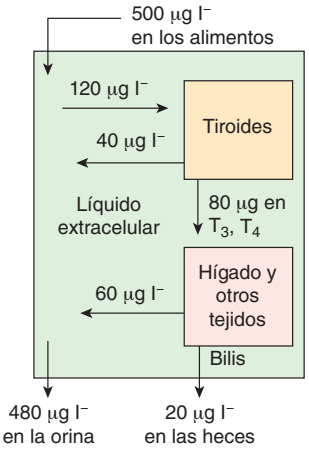


FIGURA 19-5 **Metabolismo del yodo.** La figura señala el desplazamiento de yoduro en los diversos compartimientos corporales, diariamente.

El yodo debe salir del tirocito por la membrana apical para llegar al coloide, en el cual se producirán las primeras etapas de la síntesis de hormonas tiroideas. Según expertos, esta fase de transporte es mediada, por lo menos en parte, por un cambiador de cloro/yodo conocido como **pendrina**. Dicha proteína se identificó originalmente como el producto del gen que ocasiona el síndrome de Pendred, en el que los pacientes manifiestan disfunción tiroidea y sordera. La pendrina (SLC26A4), es un miembro de la gran familia de cambiadores aniónicos SLC26.

La relación que guarda la función tiroidea con el yodo es peculiar y característica. Como se revisa más adelante, el yodo es esencial para la función normal de la glándula, pero su deficiencia o exceso inhiben la función de la tiroides.

Las glándulas salivales, mucosa gástrica, placenta, cuerpo ciliar del ojo, plexo coroideo, glándulas mamarias y algunos cánceres derivados de estos tejidos, también expresan el trasporte paralelo de iones de sodio y yodo, y transportan yodo contra el gradiente de concentración, pero el portador en tales tejidos no es modificado por la hormona estimulante de tiroides. No se conoce la importancia fisiológica de todos estos mecanismos que concentran yodo fuera de la tiroides, pero quizá sean una manera de lograr la radioablación con radioisótopos, de células cancerosas que expresen NIS; la estrategia anterior también es útil para la destrucción de tumores tiroideos.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

En la interfaz entre el tirocito y el coloide, el yoduro es objeto de un proceso conocido como organificación. En primer lugar es oxidado hasta la forma de yodo, para después ser incorporado en la posición del carbono tres de residuos tirosínicos que son parte de la molécula de tiroglobulina en el coloide (fig. 19-6). La **tiroglobulina** es una glucoproteína compuesta de dos subunidades con peso molecular de 660 kDa. Contiene 10% de carbohidrato en peso; también posee 123 residuos tirosínicos, pero en las hormonas tiroideas son incorporados normalmente solo cuatro a ocho de ellos. La tiroglobulina se sintetiza en las células tiroideas y se secreta al coloide, por medio de exocitosis de gránulos. La oxidación y la reacción del yoduro con la tiroglobulina secretada es mediada por la **peroxidasa tiroidea**, enzima unida a la membrana apical del tirocito.

Las hormonas tiroideas producidas de ese modo siguen siendo parte de la molécula de tiroglobulina, mientras sea necesario. El coloide, por sí mismo, es un depósito de hormonas tiroideas y los seres humanos pueden consumir alimentos absolutamente carentes de yodo, incluso durante dos meses antes de que surja disminución en las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes. Cuando es necesaria la secreción de las hormonas mencionadas, el coloide es internalizado por los tirocitos por endocitosis y orientado a la desintegración lisosómica. De este modo, se hidrolizan las ligaduras

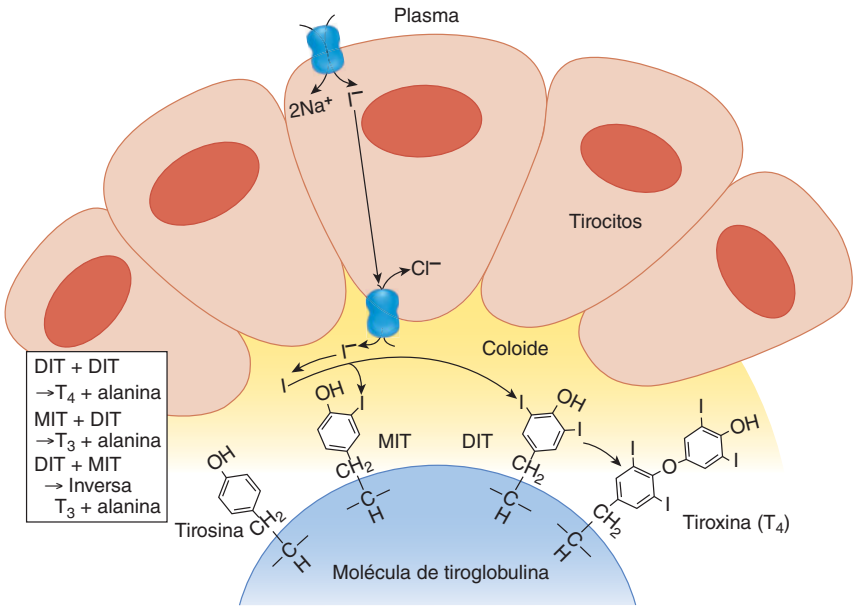


FIGURA 19-6 Esbozo de la biosíntesis de la hormona tiroidea. El yoduro (I^-) se transporta de manera vectorial desde el plasma a través de las células epiteliales de la glándula tiroides mediante transportadores específicos. El yoduro se convierte en yodo, que reacciona con los residuos de tirosina expuestos en la superficie de las moléculas de tiroglobulina residente en el coloide. La yodación de la tirosina ocurre en el borde apical de las células tiroides, mientras que las fracciones de tirosina permanecen unidas con la tiroglobulina mediante enlaces peptídicos.

péptidas de la tiroglobulina y pasan tiroxina y triyodotironina libres al citosol y de allí a los capilares (véase adelante). Los tirocitos desempeñan cuatro funciones: reúnen y transportan yodo; sintetizan tiroglobulina y la secretan al coloide; fijan yodo en la tiroglobulina para sintetizar hormonas tiroideas y separan estas últimas de la tiroglobulina para secretarlas en la circulación.

La síntesis de hormonas tiroideas es un fenómeno con varias fases. La peroxidasa tiroidea genera especies de yodo reactivo que atacan la tiroglobulina. El primer producto es la monoyodotirosina (MIT, *monoiodotyrosine*). En la siguiente fase, esta última es yodada en el carbono 5 para formar diyodotirosina (DIT, *diiodotyrosine*). En el paso siguiente, dos moléculas de dicha hormona son sujetas a condensación oxidativa para formar tiroxina, con eliminación de la cadena lateral de alanina, desde la molécula que forma el anillo exterior. Se han planteado dos teorías acerca de cómo sucede dicha **reacción de acoplamiento.** La primera sostiene que este ocurre cuando las dos moléculas de diyodotirosina se unen a la tiroglobulina (acoplamiento intramolecular). La otra afirma que la diyodotirosina que forma el anillo exterior, es "separada" originalmente de la tiroglobulina (acoplamiento intermolecular). En uno y otro casos, la peroxidasa tiroidea participa en el acoplamiento y en la yodación. Se forma triyodotironina por condensación de monoyodotirosina con diyodotirosina. También surge una cantidad pequeña de triyodotironina inversa, tal vez por condensación de diyodotirosina con monoyodotirosina. En la tiroides normal del ser humano, la distribución promedio de los compuestos yodados es: 3%, monoyodotirosina; 33%, diyodotirosina; 35%, tiroxina y 76% triyodotironina. Se detectan solo trazas de triyodotironina inversa y otros componentes.

La glándula tiroidea del ser humano secreta en promedio 80 µg (103 nmol) de tiroxina; 4 µg (7 nmol) de triyodotironina y 2µg (3.5 nmol) de triyodotironina inversa al día (fig. 19-7). La monoyodotirosina y la diyodotirosina no son secretadas. Dichas tirosinas yodadas son desyodadas por una **desyodasa yodotirosínica.** Esto representa un mecanismo para recuperar el yodo y tirosinas yodadas para reciclarlas en ciclos adicionales de síntesis hormonal. El yodo liberado por desyodación de monoyodotirosina y de diyodotirosina es reutilizado en la glándula y normalmente aporta el doble de yodo para la síntesis hormonal, en comparación con el transportador lateral de iones sodio y yodo. En sujetos con ausencia congénita de la desyodasa yodotirosínica, aparecen monoyodotirosina y diyodotirosina en la orina y surgen síntomas de deficiencia de yodo (véase adelante). Las tironinas yodadas son resistentes a la actividad de la desyodasa yodotirosínica y por ello permiten el paso de tiroxina y triyodotironina a la circulación.

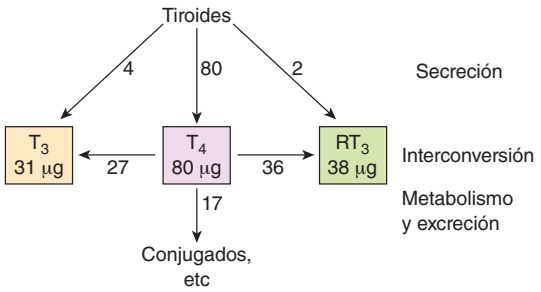


FIGURA 19-7 Secreción e interconversión de hormonas tiroideas en adultos normales. Las cifras señalan microgramos al día. Gran parte de T_3 y la T_3 inversa (RT_3) se forma a partir de la desyodación de la T_4 en los tejidos, y la tiroides secreta solo cantidades pequeñas. T_3 también es conjugado para su excreción ulterior desde el cuerpo.

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE HORMONAS TIROIDEAS

PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

Las concentraciones plasmáticas totales y normales de **tiroxina** en adultos son de 8 μg/100 ml (103 nmol/L), y las concentraciones de **triyodotironina plasmática** son de alrededor de 0.15 μg/100 ml (2.3 nmol/L). Las dos hormonas son relativamente lipófilas y por esa razón, sus formas libres en el plasma se encuentran en equilibrio con una cantidad mucho mayor de hormonas tiroideas transportadas en proteínas en el plasma y en los tejidos. La glándula tiroidea agrega hormonas libres a la reserva común circulante y son precisamente estas las que están fisiológicamente activas en el plasma y que ejercen una acción de retroalimentación para inhibir la secreción de hormona estimulante de tiroides por la hipófisis (fig. 19-8). La función de fijación a proteínas al parecer incluye conservar una reserva común grande de hormona que se pueda desplazar fácilmente según se necesite. Además, por lo menos respecto de la triyodotironina, la fijación hormonal evita la captación excesiva por las primeras células con las cuales se tope la molécula y estimula la distribución uniforme en tejidos. Es posible medir por radioinmunoanálisis la tiroxina y triyodotironina totales. También se dispone de cuantificaciones directas; estas miden de manera específica solo las formas libres de las hormonas; tales mediciones son las más importantes que se realizan desde el punto de vista clínico, dado que son formas activas y porque se observan variaciones adquiridas y congénitas en las concentraciones de proteínas transportadoras de una persona a otra.

Las proteínas plasmáticas transportadoras de hormonas tiroideas son la **albúmina,** una prealbúmina llamada **transtiretina** (denominada antes **prealbúmina transportadora de tiroxina),** y una globulina conocida como **globulina transportadora de tiroxina (TBG).** De las tres proteínas, la albúmina es la que posee la mayor habilidad para transportar tiroxina (es decir, se une a la mayor parte de tiroxina antes de saturarse), y la globulina transportadora de tiroxina posee la menor capacidad en ese sentido. Sin embargo, las **afinidades** de las proteínas por tiroxina (es decir, la avidez con la cual transportan tiroxina en circunstancias fisiológicas) son tales, que gran parte de la tiroxina circulante está unida a dicha globulina (cuadro 19-1), y está ocupado más de 33% de los sitios de unión en la proteína. Cantidades menores de tiroxina se hallan unidas a transtiretina y albúmina. La semivida de la primera es de dos días, en tanto que la de la globulina transportadora de tiroxina es de cinco días y, la de la albúmina, de 13 días.

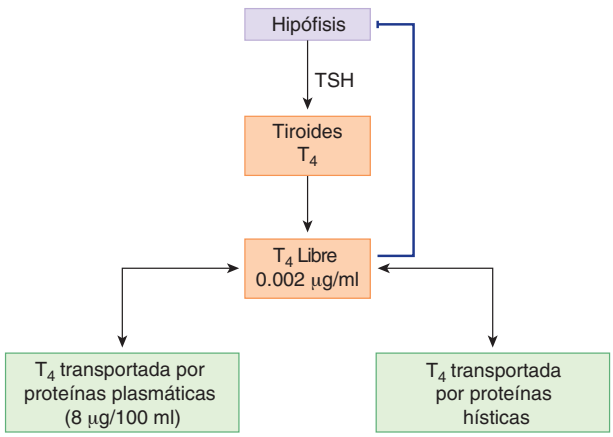


FIGURA 19-8 Regulación de la síntesis de hormonas tiroideas. T_4 se secreta por la tiroides en respuesta a TSH. T_4 libre es secretado por la tiroides a la circulación, y se encuentra en equilibrio con T_4 unida a las proteínas plasmáticas e hísticas. T_4 libre también establece retroalimentación para inhibir la secreción de TSH en la hipófisis.

CUADRO 19-1 Unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas en adultos normales

Proteínas	Concentración en plasma (mg/100 ml)	Cantidad de hormona unida circulante (%)	
		T_4	T_3
Globulina transportadora de T_4 (TBG)	2	67	46
Transtiretina (prealbúmina transportadora de T_4 [TBPA])	15	20	1
Albúmina	3 500	13	53

En circunstancias normales, 99.98% de tiroxina en plasma se encuentra en forma unida; el nivel de tiroxina libre es solo de 2 ng/100 ml. Existe muy poca tiroxina en la orina. Su semivida biológica es de seis a siete días y su volumen de distribución es menor que el del líquido extracelular (10 L o, en promedio, 15% del peso corporal). Todas las propiedades mencionadas son características de una sustancia que se fija ávidamente a proteínas.

La unión de triyodotironina no es tan grande; de los 0.15 μg/100 ml que están normalmente en el plasma, se halla libre 0.2% (0.3 ng/100 ml). Un 99.8% restante está unido a proteína, 46% a globulina transportadora de tiroxina y gran parte de la fracción restante a la albúmina; por ello, hay muy poca fijación a la transtiretina (cuadro 19-1). El menor transporte de la triyodotironina se vincula con que la triyodotironina tiene una semivida más breve que la de tiroxina; además, su acción en los tejidos es mucho más rápida. La triyodotironina inversa también se une a la globulina transportadora de tiroxina.

FLUCTUACIONES EN EL TRANSPORTE

Al aumentar de manera sostenida y repentina la concentración de proteínas transportadoras de hormona tiroidea en plasma, disminuye la concentración de hormona tiroidea libre. Sin embargo, dicho cambio es temporal, porque la disminución de la concentración de hormonas libres en la circulación estimula la secreción de hormona estimulante de tiroides, la cual, a su vez, incrementa la generación de hormonas tiroideas libres. Finalmente se alcanza un nuevo equilibrio en el cual aumenta la cantidad total de hormonas tiroideas en sangre, pero son normales la concentración de hormonas libres, su metabolismo y el ritmo de la secreción de hormona estimulante de tiroides. Se observan cambios contrarios correspondientes cuando se reduce la concentración de proteína transportadora de hormonas tiroideas. Como consecuencia, los sujetos con incremento o disminución de las concentraciones de proteínas transportadoras, en particular, globulina transportadora de tiroxina, por lo general, no son hipertiroideos ni hipotiroideos, son **eutiroideos**.

CUADRO 19-2 Efectos de las variaciones en las concentraciones plasmáticas de proteínas transportadora de hormona tiroidea, en parámetros de la función tiroidea después de llegar al equilibrio

Estado	Concentraciones de proteínas transportadoras	Concentración plasmática total de T_4, T_3 y RT_3	Concentración plasmática de T_4, T_3 y RT_3 libres	TSH plasmática	Cuadro clínico
Hipertiroidismo	Normal	Alto	Alto	Bajo	Hipertiroidismo
Hipotiroidismo	Normal	Bajo	Bajo	Alto	Hipotiroidismo
Estrógenos, metadona, heroína, tranquilizantes mayores, clofibrato	Alta	Alto	Normal	Normal	Eutiroideo
Glucocorticoides, andrógenos, danazol, asparaginasa	Bajas	Bajos	Normal	Normal	Eutiroidismo

Las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina aumentan en personas que reciben estrógenos y durante el embarazo; también se incrementan después de recibir fármacos diversos **(cuadro 19-2)**; las cifras disminuyen por acción de glucocorticoides, andrógenos y danazol, andrógeno débil, y L-asparaginasa, un antineoplásico. Otros fármacos, incluidos los salicilatos, el anticonvulsivo difenilhidantoinato y los antineoplásicos, mitotano (*o, p′*-DDD) y 5-fluorouracilo, inhiben la fijación de tiroxina y triyodotironina a la globulina transportadora de tiroxina; como consecuencia, generan cambios similares a los producidos por disminución de la concentración de dicha globulina transportadora. Pueden ocurrir transformaciones en la tiroxina y la triyodotironina plasmáticas totales, por cambios en la concentración plasmática de albúmina y prealbúmina.

METABOLISMO DE HORMONAS TIROIDEAS

La tiroxina y la triyodotironina son desyodadas en el hígado, los riñones y otros tejidos. Dichas reacciones además de catabolizar las hormonas, generan aporte local de triyodotironina de manera específica, la cual, según expertos, constituye el mediador primario de los efectos fisiológicos de la secreción tiroidea. La tercera parte de tiroxina circulante normalmente es transformada en triyodotironina en el adulto y, 45% a triyodotironina inversa. Como se señala en la figura 19-7, la tiroides secreta solo alrededor de 13% de triyodotironina circulante y 87% de esta hormona se forma por desyodación de tiroxina; de modo similar, solo 5% de triyodotironina inversa circulante es secretada por la tiroides y 95% es producto de desyodación de tiroxina. Es importante destacar que en diversos tejidos se observan diferencias notables en la proporción entre triyodotironina y tiroxina. Dos tejidos que muestran proporciones muy altas entre una y otra hormona son la hipófisis y la corteza cerebral, y ello depende de la expresión de desyodasas específicas, como se revisa más adelante.

En las hormonas tiroideas, actúan tres desyodasas: D_1, D_2 y D_3. Todas tienen la peculiaridad de contener un aminoácido inusual, la seleniocisteína, en la que el azufre se sustituye por selenio, y este es esencial para su actividad enzimática. La desyodasa 1 (D_1) aparece en grandes concentraciones en hígado, riñones, tiroides e hipófisis. Al parecer es la encargada principal de perpetuar la formación de T_3 a partir de T_4 en la periferia. La desyodasa 2 (D_2) aparece en encéfalo, hipófisis y grasa parda. También contribuye a la formación de T_3. En el cerebro, se encuentra en la astroglia y genera un aporte de T_3 a las neuronas. La desyodasa 3 (D_3) también surge en el encéfalo y los órganos de la reproducción. Actúa solo en el carbono de la posición 5 de tiroxina y T_3 y probablemente sea la fuente principal de T_3 inversa en sangre y tejidos. De manera global, al parecer las desyodasas son las conservardoras de las diferencias en las proporciones entre T_3/T_4 en los tejidos del organismo. En el cerebro en particular, la intensa actividad de la desyodasa asegura el aporte suficiente de T_3 activa.

Una fracción de las dos hormonas tiroideas es transformada aún más en desyodotirosinas por acción de las desyodasas. Las dos hormonas también son conjugadas en el hígado para formar sulfatos y glucurónidos; estos conjugados llegan a la bilis y de ahí pasan al intestino. Los conjugados tiroideos son hidrolizados, y algunos son reabsorbidos (circulación enterohepática), pero otros se excretan en las heces.

Además, una fracción de las dos hormonas tiroideas pasa directamente de la sangre al interior del intestino. El yoduro que se pierde por tales vías es de 4%, en promedio, de la pérdida diaria total de yoduros.

FLUCTUACIONES EN LA DESYODACIÓN

En la vida fetal, se forma una cantidad mayor de T_3 inversa y menor de T_3, proporción que cambia y se transforma en la del adulto, casi seis semanas después del nacimiento. Algunos fármacos inhiben las desyodasas y hacen que disminuyan las concentraciones plasmáticas de T_3 y, de manera recíproca, aumenten las de T_3 inversa. La deficiencia de selenio ejerce el mismo efecto. Las desyodasas se suprimen por muy diversos trastornos extratiroideos; estos incluyen quemaduras, traumatismos, cáncer avanzado, cirrosis, insuficiencia renal, infarto de miocardio y trastornos febriles. La disminución en la concentración de T_3 a causa de los trastornos mencionados, desaparece con la recuperación clínica. Es difícil saber si las personas con deficiencia de T_3 ocasionada por fármacos y enfermedades presentan hipotiroidismo leve.

La alimentación tiene un efecto neto en la conversión de tiroxina en T_3. En sujetos en ayuno, se reducen 10 a 20% las cifras de T_3 en 24 h, porcentaje que llega a 50% en un plazo de tres a siete días, con el incremento correspondiente en la concentración de T_3 inversa **(fig. 19-9)**. Las concentraciones de tiroxina libre y unida, prácticamente permanecen normales. Con el ayuno de mayor duración, se normaliza la T_3 inversa pero persiste el nivel menor de T_3. Al mismo tiempo, se reduce el metabolismo basal (BMR) y también la excreción de nitrógeno por la orina, lo cual constituye un índice de la desintegración proteínica. De ese modo, la disminución del valor de T_3 permite conservar calorías y proteínas. Por lo contrario, la alimentación excesiva incrementa la concentración de T_3 y aminora la de T_3 inversa.

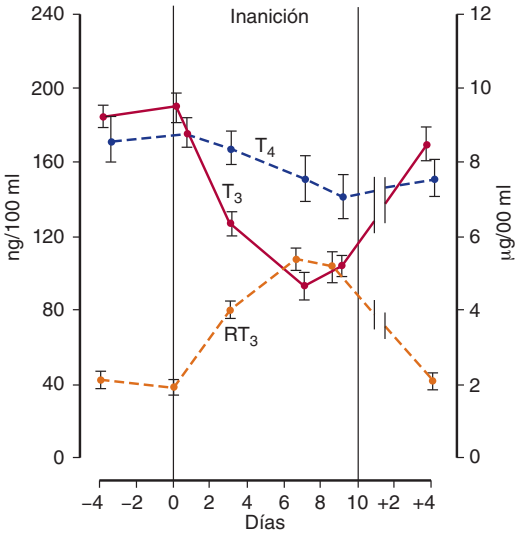


FIGURA 19-9 Efecto de la inanición en las concentraciones plasmáticas de T_4, T_3 y RT_3 en seres humanos. A la izquierda, se incluye la escala para T_3 y T_3 inversa y, a la derecha, está la que corresponde a T_4. El efecto más notable se manifiesta en la forma de disminución de las concentraciones de T_3 con un incremento recíproco en las de RT_3. Los cambios, que conservan calorías al disminuir el metabolismo hístico, se revierten rápidamente al reiniciar la alimentación. Se observan cambios similares en enfermedades consuntivas. (Reproducido con autorización de Burger AG: New aspects of the peripheral action of thyroid hormones. Triangle, 1983;22:175. Copyright © 1983 Sandoz LTD; Basel, Switzeland.)

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN TIROIDEA

La función tiroidea es regulada principalmente por variaciones en la concentración de hormona estimulante de tiroides hipofisiaria, en la circulación (fig. 19-8). La secreción de dicha hormona se intensifica por la acción de la hormona liberadora de tirotropina (TRH; véase cap. 17) hipotalámica, y es inhibida por un mecanismo de retroalimentación negativa por las concentraciones circulantes de las formas libres de T_4 y T_3. El efecto de la T_4 se intensifica por la producción de T_3 en el citoplasma de las células hipofisiarias, gracias a la 5′-D_2 que contienen. El estrés también impide la secreción de TSH y, en animales de experimentación, la intensifica el frío y la disminuye el calor.

BIOQUÍMICA Y METABOLISMO DE LA TSH

La TSH humana es una glucoproteína que contiene 211 residuos aminoácidos; la componen dos subunidades llamadas α y β. La primera es codificada por un gen en el cromosoma 6 y, la segunda, por otro en el cromosoma 1. Las dos subunidades se hallan unidas por enlaces no covalentes en las células tirotrópicas hipofisiarias. La TSH α es idéntica a la subunidad α de las hormonas luteinizante (LH), foloiculoestimulante (FSH) y la gonadotropina coriónica humana α (hCG-α) (véanse caps. 18 y 22). La subunidad β confiere especificidad funcional a la TSH. La estructura de esta última varía de una especie a otra, pero las TSH de otros mamíferos es biológicamente activa en seres humanos.

La semivida biológica de dicha hormona humana es de alrededor de 60 min. La mayor parte de esta hormona se desintegra en los riñones y, en menor magnitud, en el hígado. Su secreción es pulsátil y su producción media comienza a aumentar a las 21:00 h para alcanzar un máximo en la medianoche y disminuir durante el día. La velocidad normal de secreción es de casi 110 µg/día, y la concentración plasmática media es de 2 µg/ml.

La subunidad α en la gonadotropina coriónica humana es igual a la que se halla en la TSH, por tal razón, grandes cantidades de dicha gonadotropina activan de manera inespecífica los receptores tiroideos. En algunas personas con tumores benignos o malignos de origen placentario, las concentraciones plasmáticas de la gonadotropina coriónica humana pueden incrementarse tanto que causen hipertiroidismo leve.

EFECTOS DE LA TSH EN LA TIROIDES

Cuando se extirpa la hipófisis, se reduce la función de la glándula tiroides y luego se atrofia; cuando se administra TSH, se reactiva la función tiroidea. A minutos de la inyección de TSH, aumenta la fijación de yoduros, la síntesis de T_3 y T_4 y de las yodotirosinas, la secreción de tiroglobulina y su paso al coloide, así como la endocitosis del mismo. En cuestión de horas, se eleva la captación de yoduros; se incrementa el riego sanguíneo y, si el tratamiento con TSH se establece a largo plazo, surge hipertrofia de las células y aumenta el peso de la glándula.

Siempre que sea duradera la estimulación con TSH, habrá agrandamiento detectable de la glándula tiroides, cuadro clínico llamado **bocio.**

RECEPTORES DE TSH

Dichos receptores, de forma típica son una estructura que comprende siete dominios transmembrana, acoplado a proteína G, que activa la adenilil ciclasa por medio de G_s. También activa la fosfolipasa C (PLC, *phospholipase C*). A semejanza de los receptores de otras hormonas glucoproteínicas, posee un dominio extracelular glucosilado extendido.

OTROS FACTORES QUE MODIFICAN EL CRECIMIENTO DE LA TIROIDES

Además de los receptores de TSH, los tirocitos expresan receptores del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y otros factores de crecimiento. El primero y el segundo de estos factores estimulan el crecimiento, en tanto lo inhiben el interferón γ y el factor α de necrosis tumoral. No se ha definido con precisión la participación fisiológica precisa de los factores mencionados en el crecimiento tiroideo, pero el efecto de las citocinas denota que podría inhibirse la función de la glándula en casos de inflamación crónica, lo que quizá contribuya a la caquexia o a la pérdida de peso.

MECANISMOS DE CONTROL

Los mecanismos que regulan la secreción tiroidea se resumen en la figura 19-8. El efecto de retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas en la secreción de TSH, se ejerce en parte a nivel hipotalámico, pero también en gran medida se debe a la acción en

RECUADRO CLÍNICO 19-1

Hipofunción tiroidea

El síndrome de **hipotiroidismo** del adulto suele llamarse **mixedema**, si bien el término se utiliza también para señalar de modo específico los cambios cutáneos en tal síndrome. El hipotiroidismo quizá sea la vía final de enfermedades de la tiroides, o consecuencia de insuficiencia hipofisiaria o hipotalámica. En los últimos dos casos, la tiroides conserva su propiedad de reaccionar a la TSH. La función de la glándula puede disminuir en diversos trastornos (**cuadro 19-3**). Por ejemplo, cuando la ingestión de yodo de los alimentos se reduce a menos de 50 µg/día, es inadecuada la síntesis de hormonas tiroideas y disminuye su secreción. Como consecuencia del incremento de la secreción de TSH, se hipertrofia la tiroides y surge así un **bocio por deficiencia de yodo**, y la glándula puede alcanzar un gran volumen. La frecuencia de los "bocios endémicos" se ha reducido de modo sustancial con la adición obligatoria de yoduros a la sal de mesa. Los fármacos también inhiben la función tiroidea; muchos tienen tal acción al interferir en el mecanismo de atrapado de yoduro o al bloquear la fijación orgánica de yodo. En uno y otro caso, la secreción de TSH se estimula por la disminución de la concentración de hormonas tiroideas circulantes y surge así bocio. Como aspecto paradójico, los propios yoduros inhiben la función tiroidea en algunas situaciones. En personas normales, dosis grandes de yoduros actúan de modo directo en la tiroides para impedir de modo leve y transitorio la unión orgánica de yoduros y con ello, reducir la síntesis hormonal; tal fenómeno se conoce como el **efecto de Wolf-Chaikoff.**

En los adultos totalmente atireóticos, el metabolismo basal disminuye a casi 40%. El cuadro clínico incluye cabello grueso y escaso, piel seca y amarillenta (carotenémica) y poca tolerancia al frío. Las funciones psíquicas se tornan lentas, la memoria es deficiente y algunas personas muestran graves síntomas mentales ("locura que acompaña al mixedema"). Hay hipercolesterolemia. Los niños con hipotiroidismo al nacer o desde etapas anteriores, se denominan **cretinos**, pues presentan enanismo y retraso psíquico. A escala mundial, el hipotiroidismo congénito es una de las causas más frecuentes de retraso psíquico evitable. Las causas principales del problema se incluyen en el cuadro 19-3. Comprenden no solo deficiencia de yodo de la gestante y anomalías congénitas del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides del feto, sino también anticuerpos antitiroideos de la madre, que cruzan la placenta y dañan la tiroides del feto. La T_4 cruza la placenta y salvo que la madre sea hipotiroidea, el producto tiene crecimiento y desarrollo normales antes de nacer. Si al nacimiento del recién nacido se inicia el tratamiento, el pronóstico de crecimiento y desarrollo normales es bueno y casi nunca ocurre retraso mental; por tal razón, se practican de manera sistemática las pruebas de detección en busca de hipotiroidismo congénito. Si la madre también es hipotiroidea, como ocurre en caso de deficiencia de yodo, la deficiencia mental es más profunda y no reacciona de modo tan satisfactorio al tratamiento después de nacer el producto. Se ha calculado que en el mundo 20 millones de personas tienen grados diversos de daño cerebral, causado por deficiencia de yodo en la vida fetal.

La captación de dosis "marcadoras" de yodo radiactivo se puede utilizar para valorar la función tiroidea (las dosis son diferentes de las de gran magnitud, que originarán ablación química del tejido tiroideo en casos de hipertiroidismo) (recuadro clínico 19-2).

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento del hipotiroidismo depende de los mecanismos patológicos de fondo. Es posible combatir la deficiencia de yoduros al agregarlos a la alimentación como se hace de manera sistemática en países desarrollados, por medio del uso de sal yodada. En el hipotiroidismo congénito se administra levotiroxina, la forma sintética de la hormona tiroidea T_4. Es importante que la reposición se haga lo más pronto posible después del nacimiento, que se midan regularmente las concentraciones de esta y así se lleve al mínimo los efectos adversos a largo plazo.

la hipófisis, porque T_4 y T_3 bloquean el incremento de la secreción de tirotropina, causado por la hormona liberadora de tirotropina. La utilización de T_4 o T_3 en infusión intravenosa disminuye la concentración circulante de TSH, que reduce de modo patente en 1 h.

En animales de experimentación, surge al principio un aumento en el contenido de TSH en la hipófisis antes de su reducción, lo cual denota que las hormonas tiroideas impiden la secreción antes de anular su síntesis. La conservación diaria de la secreción tiroidea depende de la interrelación retroalimentaria de las hormonas tiroideas con la TSH y la hormona liberadora de tirotropina (fig. 19-8). Los ajustes, al parecer mediados por esta última, comprenden la secreción mayor de hormonas tiroideas causada por el frío y, posiblemente, su disminución con el calor. Es importante destacar que a pesar de que el frío causa incrementos netos en la TSH circulante en animales de experimentación y lactantes humanos, el aumento generado por la disminución de la temperatura en los adultos humanos es insignificante. Como consecuencia, en adultos, la mayor generación térmica causada por aumento en la secreción de hormonas tiroideas **(termogénesis por hormonas tiroideas),** no interviene (o lo hace de manera mínima) en la respuesta al frío. El estrés tiene un efecto inhibidor en la secreción de hormona liberadora de tirotropina. La dopamina y la somatostatina actúan a nivel hipofisiario para impedir la secreción de TSH, pero se desconoce si tienen alguna importancia fisiológica en la regulación de la secreción de TSH. Los glucocorticoides también inhiben la secreción de dicha hormona.

En épocas pasadas, se acostumbraba definir la cantidad de hormona tiroidea necesaria para conservar la función celular normal de sujetos después de extirpar la tiroides, como la cantidad necesaria

CUADRO 19-3 Causas de hipotiroidismo congénito

Deficiencia de yodo durante el embarazo
Disgenesia de la tiroides fetal
Errores innatos de la síntesis de hormonas tiroideas
Anticuerpos antitiroideos de la madre que cruzan la placenta
Hipotiroidismo por hipopituitarismo fetal

RECUADRO CLÍNICO 19-2

Hipertiroidismo

Los síntomas de hiperactividad de la tiroides son consecuencia lógica de las acciones de la hormona tiroidea, señaladas en este capítulo. Así, el hipertiroidismo se caracteriza por nerviosismo, pérdida de peso, hiperfagia, intolerancia al calor, ensanchamiento de la presión diferencial, un temblor fino de los dedos extendidos, piel caliente y suave, hiperhidrosis y metabolismo basal que va de +10 a +100. El cuadro clínico tiene varias causas (**cuadro 19-4**); sin embargo, la más habitual es la **enfermedad de Graves** (**hipertiroidismo de Graves**) que comprende 60 a 80% de los casos. El trastorno es de origen autoinmunitario, más frecuente en mujeres en la que los anticuerpos contra el receptor de TSH lo estimulan; ello a su vez aumenta la secreción de T_4 y T_3 y la tiroides se agranda (bocio). Sin embargo, dado los efectos por retroalimentación de la T_4 y la T_3, la concentración plasmática de TSH es baja y no alta. Otro signo característico de la enfermedad de Graves es la aparición de turgencia de tejidos en las órbitas, con lo cual los globos oculares sobresalen hacia delante (**exoftalmía**); esta anomalía se observa en 50% de los pacientes y por lo general aparece antes que el hipertiroidismo manifiesto. En la enfermedad de Graves, están presentes otros anticuerpos antitiroideos, incluidos los que actúan contra la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea. En la tiroiditis de Hashimoto los anticuerpos autoinmunitarios y los linfocitos T citotóxicos infiltrantes terminan por destruir la tiroides, pero durante la etapa inicial de inflamación de la glándula produce secreción excesiva de hormona tiroidea y tirotoxicosis similar a la observada en la enfermedad de Graves.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Algunos de los síntomas del hipertiroidismo se controlan por medio de los **tioureilenos**, grupo de compuestos similares a la tiourea, que inhiben la yodación de la monoyodotirosina y bloquean la reacción de acoplamiento. Los dos usados en seres humanos son el propiltiouracilo y el metimazol. Ellos inhiben la yodación de la tirosina porque los dos fármacos compiten con residuos tirosínicos por el yodo, y terminan yodados. Además, el propiltiouracilo, a diferencia del metimazol, inhibe la desyodasa D_2 y así disminuye la conversión de T_4 en T_3 en muchos tejidos extratiroideos. En casos graves se trata también el hipertiroidismo con el goteo endovenoso de una solución de yodo radiactivo que se acumula en la tiroides y la destruye parcialmente. También se considera la realización de la cirugía si la tiroides se agranda tanto que afecta la deglución, la respiración o ambas funciones.

para normalizar el metabolismo basal, pero hoy se le define como la dosis requerida para normalizar la TSH plasmática. La precisión y sensibilidad de las técnicas actuales para cuantificar la TSH y la notable relación diversa entre las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroidea libre y estimulante de tiroides plasmática, han hecho que se considere la cuantificación de esta última hormona como una de las mejores pruebas (o indicadores) de la función tiroidea.

La cantidad de T_4 que normaliza la TSH plasmática en sujetos atireóticos es en promedio de 112 μg de T_4 ingeridos diariamente por adultos. Casi 80% de esta dosis se absorbe en la parte baja del tubo digestivo; produce un nivel de FT_4I levemente mayor de lo normal, pero FT_3I es normal, lo cual denota que en seres humanos, a diferencia de lo observado en algunos animales de experimentación, el principal regulador de retroalimentación de la secreción de TSH es la T_3 circulante, y no la T_4 (**recuadros clínicos 19-1 y 19-2**).

CUADRO 19-4 Causas de hipertiroidismo

Hiperactividad de la tiroides
Enfermedad de Graves
Adenoma tóxico solitario
Bocio multinodular tóxico
Etapas incipientes de la tiroiditis de Hashimoto[a]
Tumor hipofisiario secretor de TSH
Mutaciones que originan activación constitutiva del receptor de TSH
Otras causas inusuales
Extratiroideas
Suministro de T_3 o T_4 (hipertiroidismo facticio o yatrógeno)
Tejido tiroideo ectópico

[a]Hay que destacar que al final la tiroides queda destruida en la enfermedad de Hashimoto y con ello surge hipotiroidismo. Muchos enfermos acuden al médico solo cuando muestran hipotiroidismo y no recuerdan haber pasado por una fase transitoria de hipertiroidismo.

EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Algunos de los efectos generalizados de estas hormonas en el organismo son consecuencia de la estimulación del consumo de oxígeno (**acción termógena**), si bien las hormonas también modifican el crecimiento y el desarrollo en los mamíferos, auxilian en la regulación del metabolismo de lípidos e intensifican la absorción de carbohidratos en los intestinos (**cuadro 19-5**). También intensifica la disociación de oxígeno, de la hemoglobina, al incrementar el valor eritrocítico de 2,3-difosfoglicerato (DPG, 2,3-diphosphoglycerate) (véase cap. 35).

MECANISMO DE ACCIÓN

Las hormonas tiroideas entran en las células y la T_3 se une a los receptores tiroideos (TR) en el núcleo. La T_4 también se une, aunque con menor avidez. El complejo de hormona/receptor se une entonces al ácido desoxirribonucleico (DNA) por medio de "dedos" de cinc e intensifica (o en algunos casos disminuye) la expresión de genes diferentes que codifican proteínas reguladoras de la función celular (véanse caps. 1 y 16). Por tales razones, los receptores nucleares de hormonas tiroideas pertenecen a la superfamilia de factores de transcripción nuclear sensibles a hormonas.

CUADRO 19-5 Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas

Tejido objetivo	Efecto	Mecanismo
Corazón	Cronotrópico e inotrópico	Aumento del número de receptores adrenérgicos β Respuestas más intensas a las catecolaminas circulantes Mayor proporción de la cadena pesada de miosina α (con mayor actividad de ATPasa)
Tejido adiposo	Catabólico	Estimula la lipólisis
Músculo	Catabólico	Mayor desintegración de proteínas
Hueso	Desarrollo	Estimula el crecimiento normal y el desarrollo óseo
Sistema nervioso	Desarrollo	Estimula el desarrollo normal del cerebro
Intestinos	Metabólico	Mayor absorción de carbohidratos
Lipoproteínas	Metabólico	Formación de receptores de LDL
Otros	Termógeno	Estimulación del consumo de oxígeno por tejidos metabólicamente activos (excepciones: testículos, útero, ganglios linfáticos, bazo, adenohipófisis) Intensificación del metabolismo

LDL, lipoproteínas de baja densidad. (Modificado con autorización de McPhee SJ, Lingarra VR, Ganong WF(editors): *Pathophysiology of Disease*, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2010.)

Se conocen dos genes humanos de los receptores tiroideos: un gen del receptor α en el cromosoma 17 y otro gen del receptor β en el cromosoma 3.

Por corte y empalme alternativo, cada uno forma como mínimo dos ácidos ribonucleicos mensajeros (mRNA) diferentes y con ello dos proteínas de receptor distintas. El TRβ2 se identifica solo en el cerebro, en tanto que TRα1, TRα2 y TRβ1 tienen distribución amplia. El TRα2 difiere de los tres restantes en que no se une a T_3 y no se ha dilucidado su función. Los receptores tiroideos se unen al DNA como monómeros, homodímeros y heterodímeros, con otros receptores nucleares, en particular el receptor X retinoide (**RXR**). El heterodímero TR/RXR no se fija al ácido 9-*cis* retinoico, que es el ligando usual para el receptor X retinoide, pero la unión del receptor tiroideo a DNA se intensifica en gran medida en respuesta a las hormonas tiroideas, si el receptor tiene la forma de dicho heterodímero. Se conocen también proteínas coactivadoras y correpresoras que modifican las acciones de los receptores tiroideos. Tal vez dicha complejidad explique la habilidad de las hormonas tiroideas para generar diferentes efectos en el organismo.

En muchas de sus acciones, la T_3 actúa con mayor rapidez y su potencia es tres a cinco veces mayor que la de la T_4 **(fig. 19-10)**; lo anterior se debe a que la T_3 no está unida con tanta avidez a las proteínas plasmáticas como lo está la T_4, pero se une de forma más intensa a los receptores de hormonas tiroideas. Como se revisó, RT_3 es inerte **(recuadro clínico 19-3)**.

ACCIÓN TERMÓGENA

La T_4 y la T_3 incrementan el consumo de oxígeno de casi todos los tejidos con metabolismo activo. En el adulto, las excepciones serían el cerebro, testículos, útero, ganglios linfáticos, bazo y adenohipófisis. En realidad la T_4 disminuye el consumo de oxígeno por la

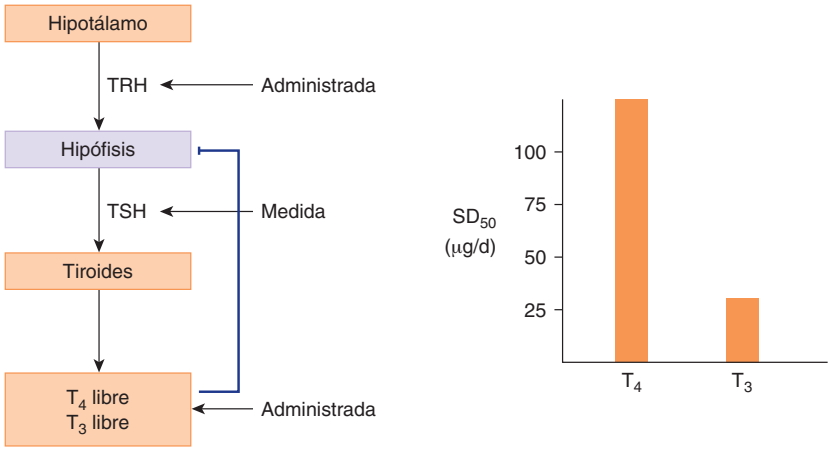


FIGURA 19-10 Experimento que demuestra la potencia relativa de T_4 y T_3. Varones voluntarios sanos recibieron TRH para estimular la producción de TSH en ausencia o presencia de varias dosis de T_3 o T_4. La parte izquierda de la figura muestra las relaciones entre las hormonas que se administraron o midieron. Del lado derecho están las dosis calculadas de T_3 y T_4 necesarias para reducir en 50% (SD_{50}) la respuesta de TSH inducida por la TRH. Nótese la potencia sustancialmente mayor de T_3. (Datos de Sawin CT, Hershman JM, Chopra IJ: The comparative effect of T_4 and T_3 on the TSH response to TRH in young adult men. J Clin Endo Metab 1962;May-June;21:635-641.)

RECUADRO CLÍNICO 19-3

Resistencia a la hormona tiroidea

Algunas mutaciones en el gen que codifica para los receptores tiroideos β, se acompañan de resistencia a los efectos de la T_3 y la T_4. A menudo, surge resistencia a la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos y la adenohipófisis. Las personas con dicha alteración casi nunca manifiestan hipotiroidismo clínico, porque quizá se conserven las concentraciones plasmáticas de las dos hormonas mencionadas, lo suficientemente altas para superar la resistencia y por ello no se alteran los receptores tiroideos α humanos (hTRα). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de TSH son desproporcionadamente altas en relación con los niveles circulantes altos de T_3 y T_4 y es difícil suprimirlos con hormona tiroidea exógena. Algunos pacientes muestran resistencia a la hormona tiroidea, sólo en la hipófisis. Tienen hipermetabolismo y mayores concentraciones plasmáticas de T_3 y T_4, con concentraciones normales no supresibles de TSH. En algunos pacientes al parecer se advierte resistencia periférica con sensibilidad normal de la hipófisis. Muestran hipometabolismo a pesar de los niveles plasmáticos normales de T_3, T_4 y TSH. Un dato interesante es que el **trastorno de hiperactividad con déficit de atención**, trastorno diagnosticado con frecuencia en niños hiperactivos impulsivos, es mucho más común en sujetos con resistencia a la hormona tiroidea, que en la población general; ello sugiere que hTRβ pudiera participar en particular en el desarrollo cerebral.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Muchos enfermos permanecen eutiroideos a pesar del trastorno, incluso con la presencia de bocio. Es importante pensar en la resistencia a la hormona tiroidea entre las entidades del diagnóstico diferencial de la enfermedad de Graves, para impedir el uso inapropiado de fármacos antitiroideos o incluso ablación de la tiroides. La resistencia periférica aislada a las hormonas tiroideas se trata al administrar grandes dosis exógenas de T_4 sintéticas que bastan para superar la resistencia e intensificar el metabolismo.

adenohipófisis, posiblemente porque inhibe la secreción de TSH. El incremento del metabolismo causado por una sola dosis de T_4 puede cuantificarse después de varias horas y dura seis días o más.

Parte del efecto calorígeno de las hormonas tiroideas proviene del metabolismo de los ácidos grasos que movilizan. Además, estas hormonas intensifican la actividad de la ATPasa de sodio y potasio de la membrana, en muchos tejidos.

Efectos secundarios de la calorigénesis

En adultos, cuando se incrementa la tasa metabólica por T_4 y T_3, también aumenta la excreción de nitrógeno; si no se aumenta el consumo de alimentos, el organismo cataboliza proteínas y reservas de grasas endógenas, y se pierde peso. En los niños hipotiroideos, dosis pequeñas de hormonas tiroideas causan equilibrio nitrogenado positivo, porque estimulan el crecimiento, pero dosis grandes causan catabolia proteínica semejante a la originada en el adulto. El potasio liberado durante la catabolia proteínica aparece en la orina y también se incrementa la excreción de hexosaminas urinarias y de ácido úrico.

Cuando se eleva el metabolismo, también lo hace la necesidad de todas las vitaminas y quizá surjan síndromes de hipovitaminosis. Se necesitan hormonas tiroideas para que el hígado convierta el caroteno en vitamina A, y si este último se acumula en la corriente sanguínea **(carotenemia)** en el hipotiroidismo, la piel adquiere un color amarillento. La carotenemia debe ser diferenciada de la ictericia, porque en la primera las escleróticas no están amarillentas.

Normalmente la piel contiene diversas proteínas combinadas con polisacáridos, ácido hialurónico y ácido condroitinsulfúrico. En el hipotiroidismo, se acumulan estos complejos, con lo que se retiene agua y surge la "hinchazón" característica de la piel (mixedema). Después de proporcionar hormonas tiroideas, las proteínas son metabolizadas y subsiste la diuresis hasta que desaparece el mixedema.

La secreción de leche disminuye en el hipotiroidismo y es estimulada por las hormonas tiroideas, hecho práctico que a veces se utiliza en la industria lechera. Las hormonas tiroideas no estimulan el metabolismo del útero, pero son esenciales para que los ciclos menstruales y la fecundidad sean normales.

EFECTOS EN EL APARATO CARDIOVASCULAR

Las dosis altas de hormonas tiroideas hacen que la producción calórica sea lo suficientemente intensa, al grado de aumentar moderadamente la temperatura corporal (véase cap. 17) y ello, a su vez, activa los mecanismos de disipación calórica. La resistencia periférica disminuye por la vasodilatación cutánea, lo cual incrementa los niveles de absorción de sodio y agua en los riñones, con expansión del volumen sanguíneo. El gasto cardiaco aumenta por acción directa de las hormonas tiroideas y también por la de las catecolaminas en el corazón, de modo que la presión diferencial (del pulso) y la frecuencia del latido cardiaco aumentan, con acortamiento del tiempo de circulación.

La T_3 no se forma a partir de T_4 en los miocardiocitos, en grado alguno, pero T_3 en la circulación penetra en los miocitos mencionados, se combina con sus receptores y llega al núcleo, en donde induce la expresión de algunos genes e inhibe la expresión de otros. Entre los genes "inducidos" están los correspondientes a la cadena pesada de miosina α, la ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, receptores adrenérgicos, proteínas G, ATPasa de sodio y potasio y algunos conductos de potasio. Los genes inhibidos incluyen los correspondientes a la cadena pesada de miosina β, fosfolambano, dos tipos de adenilil ciclasa, receptores nucleares de T_3 y NCX y el cambiador de Na^+–Ca^{2+}. El resultado neto es aceleración del latido cardiaco e intensificación de la fuerza de contracción.

Las dos isoformas de la cadena pesada de miosina (MHC, *myosin heavy chain*) que son MHC α y MHC β producidas por el corazón, son codificadas por dos genes fuertemente homólogos situados

en el brazo corto del cromosoma 17. Cada molécula de miosina está compuesta de dos cadenas pesadas y dos pares de cadenas ligeras (véase cap. 5). La miosina que contiene cadena pesada de miosina β tiene menor actividad de ATPasa en comparación con aquella que contiene la cadena pesada de miosina α. En los adultos, esta última predomina en las aurículas y dicho valor aumenta con la administración de hormona tiroidea, lo cual acelera la contracción cardiaca. Por lo contrario, en el hipotiroidismo disminuye la expresión del gen de cadena pesada de miosina α, en tanto se intensifica la del gen de cadena pesada de miosina β.

EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO

En el hipotiroidismo, las funciones psíquicas se lentifican y aumenta la concentración de proteína en el líquido cefalorraquídeo. Las hormonas tiroideas revierten dichas manifestaciones y las dosis altas causan rapidez en las funciones mentales, irritabilidad e inquietud. De manera general, en el hipotiroidismo y el hipertiroidismo del adulto son normales en el flujo sanguíneo cerebral, así como el consumo de glucosa y oxígeno. Sin embargo, las hormonas tiroideas entran al cerebro en los adultos, y se les identifica en diferentes sitios de la sustancia gris. Además, en el encéfalo, los astrocitos convierten T_4 en T_3 y hay un aumento neto en la actividad de desoidaza 2 encefálica después de tiroidectomía, la cual muestra reversión en 4 h con una sola dosis intravenosa de T_3. Algunos de los efectos de estas hormonas en el encéfalo tal vez sean consecuencia de la hiperreactividad a las catecolaminas y, como consecuencia, una mayor activación del sistema activador reticular (véase cap. 14). Asimismo, dichas hormonas causan efectos intensos en el desarrollo cerebral, y las zonas del sistema nervioso central (SNC) más afectadas son la corteza cerebral y los ganglios basales. También surgen alteraciones de la cóclea. Por tanto, la deficiencia de hormonas tiroideas durante el desarrollo ocasiona retraso mental, rigidez motora y sorderamudez. Las deficiencias en las síntesis de dichas hormonas, como consecuencia de la incapacidad de los tirocitos para transportar yoduros, probablemente contribuyan a la sordera en el síndrome de Pendred, expuesto en párrafos previos.

Las hormonas tiroideas también modifican los reflejos. En el hipertiroidismo, se acorta el tiempo de reacción a los reflejos de estiramiento (miotáticos) (véase cap. 12), mismo que se prolonga en el hipotiroidismo. La medición del periodo de reacción del reflejo de Aquiles ha atraído la atención como un medio clínico para valorar la función tiroidea, pero dicho lapso también es modificado por otras enfermedades y no permite una valoración específica de la actividad de la tiroides.

RELACIÓN CON LAS CATECOLAMINAS

Hay una relación esencial en las acciones de las hormonas tiroideas y de la noradrenalina y la adrenalina, ambas, catecolaminas. La segunda catecolamina intensifica el metabolismo, estimula el sistema nervioso, y causa efectos cardiovasculares similares a los ocasionados por las hormonas tiroideas, si bien la duración de las actividades es breve. En general, la noradrenalina posee acciones similares.

Los efectos tóxicos de las catecolaminas se intensifican en grado extraordinario en ratas tratadas con T_4. Las concentraciones plasmáticas de catecolaminas son normales en el hipertiroidismo, pero es posible disminuir o anular por simpatectomía los efectos cardiovasculares, el estado trémulo y la diaforesis que surgen en el marco del exceso de hormonas tiroideas. Dichos efectos también pueden mermarse mediante fármacos, como el propranolol, que bloquea los receptores β adrenérgicos. Por tal razón, se utiliza dicho fármaco y otros bloqueadores β de manera extensa en los tratamientos de la tirotoxicosis y de las exacerbaciones del hipertiroidismo, llamadas **tormentas tiroideas.** Sin embargo, a pesar de que los bloqueadores β son inhibidores débiles de la conversión extratiroidea de T_4 en T_3 y, como consecuencia, pueden originar una disminución pequeña en la concentración plasmática de T_3, tienen escaso efecto en las demás acciones de las hormonas tiroideas. Tal vez la sinergia funcional observada entre las catecolaminas y las hormonas tiroideas, sobre todo en situaciones patológicas, provenga de la superposición de funciones biológicas y también de la habilidad de las hormonas tiroideas para intensificar la expresión de los receptores de catecolaminas y de los efectos de señalización con los cuales están vinculados.

EFECTOS EN EL MÚSCULO ESTRIADO

En muchos sujetos con hipertiroidismo (**miopatía tirotóxica**) surge debilidad muscular, y si el hipertiroidismo es intenso y duradero, la miopatía puede ser grave. Esta debilidad quizá provenga en parte del aumento de la catabolia proteínica. Las hormonas tiroideas afectan la expresión de los genes de cadena pesada de miosina en el músculo estriado y en el miocardio (véase cap. 5). Sin embargo, tales efectos son complejos y no se ha definido si tienen relación con la miopatía. El hipotiroidismo también se acompaña de debilidad muscular, calambres y rigidez.

EFECTOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

Las hormonas tiroideas intensifican la absorción de carbohidratos en el tubo digestivo, acción que probablemente no dependa de su actividad termógena. Como consecuencia, en el hipertiroidismo el valor de la glucosa plasmática aumenta rápidamente después de la ingestión de carbohidratos y, a veces, rebasa el umbral renal de excreción. Sin embargo, disminuye de nuevo con gran rapidez.

EFECTOS EN EL METABOLISMO DE COLESTEROL

Las hormonas tiroideas disminuyen las concentraciones de colesterol circulante; dichas concentraciones se reducen antes del incremento del metabolismo, lo cual indica que la acción mencionada no depende de la estimulación del consumo de oxígeno. La disminución de la concentración de colesterol plasmático proviene de la mayor formación de receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL), en hígado y, con ello, dicha glándula incrementa la extracción de colesterol, de la circulación. A pesar de esto y de los esfuerzos notables, no ha sido posible sintetizar un análogo de la hormona tiroidea clínicamente útil que disminuya el valor de colesterol plasmático sin intensificar el metabolismo.

EFECTOS EN EL CRECIMIENTO

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y la maduración esqueléticos normales (véase cap. 21). En niños hipotiroideos, el crecimiento óseo se retrasa, así como el cierre de las epífisis. Si no se cuenta con hormonas tiroideas, también aminora la secreción de hormona de crecimiento, lo cual retrasa todavía más el crecimiento y el desarrollo porque en circunstancias normales, las hormonas tiroideas potencian el efecto de la hormona de crecimiento en los tejidos.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La glándula tiroidea transporta y fija yoduros a los aminoácidos presentes en la tiroglobulina, para generar las hormonas tiroideas tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3).
- La síntesis y la secreción de hormonas tiroideas son estimuladas por la TSH de la hipófisis, liberada a su vez en reacción a la hormona liberadora de tirotropina (TRH), del hipotálamo. Los factores liberadores mencionados son controlados por cambios en el estado global del organismo (como exposición al frío o a estrés)
- Las hormonas tiroideas circulan en el plasma de modo predominante unidas a proteínas transportadoras. Presentan actividad biológica solo las hormonas libres y ambos tipos de retroalimentación disminuyen la secreción de TSH.
- Las hormonas tiroideas ejercen su efecto al penetrar a las células y unirse a los receptores tiroideos. Las formas en ligandos, de los receptores tiroideos, son los factores de trascripción nuclear que modifican la expresión génica.
- Las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo, la termogénesis, la función cardiaca y los mecanismos psíquicos normales, e interactúan de modo sinérgico con las catecolaminas. Las hormonas tiroideas también intervienen de modo primordial en el desarrollo, en particular del sistema nervioso, y el crecimiento.
- Las enfermedades resultan de las actividades deficientes y excesivas de la glándula tiroides. El hipotiroidismo se acompaña de lentificación psíquica y física en los adultos, así como retraso mental y enanismo si se manifiesta en la vida neonatal. La hiperactividad de la tiroides, causada más a menudo por autoanticuerpos que activan la secreción (enfermedad de Graves) ocasiona consunción corporal, nerviosismo y taquicardia.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Una mujer de 40 años acudió a su médico familiar y le señaló que tenía nerviosismo y adelgazamiento no explicado de unos 9 kg en los últimos tres meses, a pesar de que tenía la impresión de que su alimentación había sido adecuada en todo momento. En la exploración física se advirtió que sus ojos sobresalían de la órbita, su piel estaba húmeda y cálida y en los dedos de la mano había un temblor fino. En comparación con una persona normal es posible que la biopsia de la glándula tiroidea revele algunos de los siguientes datos: ¿cuál de ellos será?
   A. Menor número de lagunas de resorción
   B. Disminución de los signos de endocitosis
   C. Disminución en el área transversal ocupada por coloide
   D. Mayores niveles de NIS en la membrana basolateral de los tirocitos
   E. Pruebas menores de actividad lisosómica.
2. ¿Cuál de las sustancias siguientes *no es considerada* como esencial en la síntesis normal de hormonas tiroideas?
   A. Yodo
   B. Ferritina
   C. Tiroglobulina
   D. Síntesis de proteínas
   E. TSH.
3. El incremento intracelular de yodo por la acción del transporte paralelo de iones sodio y yodo es ejemplo de:
   A. endocitosis
   B. difusión pasiva
   C. cotransporte de sodio y potasio
   D. transporte activo primario
   E. transporte activo secundario.
4. El metabolismo es el *menos* afectado por el incremento en la concentración plasmática de:
   A. TSH
   B. hormona liberadora de tirotropina
   C. TBG
   D. T_4 libre
   E. T_3 libre.
5. ¿En cuál de los cuadros siguientes existe la *mayor* posibilidad de que disminuya la respuesta de la TSH a la hormona liberadora de tirotropina?
   A. Hipotiroidismo por resistencia de los tejidos a la hormona tiroidea
   B. Hipotiroidismo por una enfermedad que destruyó la glándula tiroides
   C. Hipertiroidismo por anticuerpos antitiroideos circulantes, que poseen actividad de TSH
   D. Hipertiroidismo por hiperplasia difusa de las células tirotrópicas de la adenohipófisis
   E. Deficiencia de yodo.
6. El hipotiroidismo causado por una enfermedad de la tiroides, se acompaña de mayores concentraciones plasmáticas de:
   A. colesterol
   B. albúmina
   C. T_3 inversa
   D. yoduros
   E. globulina transportadora de T_4 .
7. Una mujer joven muestra "turgencia" de la piel y ronquera. Su concentración de TSH plasmática es baja, pero aumenta de manera extraordinaria cuando se le proporciona hormona liberadora de tirotropina. El cuadro patológico probable es:
   A. hipertiroidismo por un tumor en tiroides
   B. hipotiroidismo por alguna anomalía primaria en la glándula tiroides
   C. hipotiroidismo por alguna alteración primaria de la hipófisis
   D. hipotiroidismo por trastorno primario en el hipotálamo
   E. hipertiroidismo por alguna anomalía primaria en el hipotálamo.
8. La enzima encargada básicamente de la conversión de T_4 en T_3 en la periferia es:
   A. desyodasa tiroidea D_1
   B. desyodasa tiroidea D_2
   C. desyodasa tiroidea D_3
   D. peroxidasa tiroidea.
   E. ninguna de las anteriores.
9. ¿Cuál de las funciones y factores siguientes mostrarían *mínima* alteración por inyecciones de TSH?

A. Captación de yodo por la tiroides
B. Síntesis de tiroglobulina
C. Monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) en células tiroideas
D. Monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) en células tiroideas
E. Tamaño de la tiroides.

10. ¿En cuál de las formas siguientes los receptores de hormona tiroidea se unen al DNA?
A. Un heterodímero con el receptor de prolactina
B. Un heterodímero con el receptor de hormona de crecimiento
C. Un heterodímero con el receptor de retinoide X
D. Un heterodímero con el receptor de insulina
E. Un heterodímero con el receptor de progesterona.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Brent GA: Graves' disease. N Engl J Med 2008;358:2594.
Dohan O, Carrasco N: Advances in Na^+/I^- symporter (NIS) research in the thyroid and beyond. Mol Cell Endocrinol 2003;213:59.
Glaser B: Pendred syndrome. Pediatr Endocrinol Rev 2003; 1(Suppl 2):199.
Peeters RP, van der Deure WM, Visser TJ: Genetic variation in thyroid hormone pathway genes: Polymorphisms in the TSH receptor and the iodothyronine deiodinases. Eur J Endocrinol 2006;155:655.

CAPÍTULO 20

Médula y corteza suprarrenales

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Señalar las tres catecolaminas secretadas por la médula suprarrenal y resumir su biosíntesis, metabolismo y funciones.
- Mencionar los estímulos que intensifican la secreción por la médula suprarrenal.
- Diferenciar entre los esteroides C_{18}, C_{19} y C_{21} y aportar ejemplos de cada uno.
- Definir las fases que intervienen en la biosíntesis de esteroides en la corteza suprarrenal.
- Mencionar las proteínas plasmáticas transportadoras de esteroides suprarrenales y exponer sus funciones fisiológicas.
- Mencionar el sitio principal de metabolismo de las hormonas corticosuprarrenales y los metabolitos importantes producidos por los glucocorticoides, los andrógenos suprarrenales y la aldosterona.
- Describir los mecanismos por los cuales los glucocorticoides y la aldosterona causan cambios en la función celular.
- Enumerar y describir en forma breve los efectos fisiológicos y farmacológicos de los glucocorticoides.
- Diferenciar los efectos fisiológicos y patológicos de los andrógenos suprarrenales.
- Describir los mecanismos que regulan la secreción de glucocorticoides y hormonas sexuales suprarrenales.
- Enumerar las acciones de la aldosterona y describir los mecanismos que regulan su secreción.
- Describir las características principales de las enfermedades causadas por exceso o deficiencia de cada una de las hormonas de la glándula suprarrenal.

INTRODUCCIÓN

La glándula suprarrenal está compuesta por dos órganos endocrinos, uno alrededor del otro. Las secreciones principales del órgano interno, que corresponde a la **médula suprarrenal** (fig. 20-1) son las catecolaminas **adrenalina** (epinefrina), **noradrenalina** (norepinefrina) y **dopamina;** la **corteza suprarrenal** secreta hormonas esteroides.

La médula suprarrenal en realidad es un ganglio simpático en el que las neuronas posganglionares perdieron sus axones y se transformaron en células secretoras. Las células generan secreciones cuando son estimuladas por las fibras nerviosas preganglionares que llegan a la glándula en los nervios esplácnicos. Las hormonas de la médula suprarrenal actúan para preparar al cuerpo principalmente para superar situaciones de urgencia que son las llamadas respuestas de "lucha o huida".

La corteza suprarrenal secreta **glucocorticoides**, esteroides con efectos amplios en el metabolismo de carbohidratos y proteínas; y un **mineralocorticoide** esencial para conservar el equilibrio de sodio y el volumen del líquido extracelular (ECF, *extracellular fluid*). También es el sitio secundario de síntesis de **andrógenos** y secreta hormonas sexuales como la testosterona, que actúa en la función reproductora. Los mineralocorticoides y los glucocorticoides son necesarios para la vida.

La secreción corticosuprarrenal se controla de modo primordial por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH),

producida por la adenohipófisis, pero la secreción del mineralocorticoide también está sujeta a control independiente, por factores circulantes; de los cuales, el más importante es la **angiotensina II**, péptido formado en la corriente sanguínea por la acción de la **renina.**

MORFOLOGÍA DE LAS SUPRARRENALES

La médula suprarrenal, que comprende 28% de la masa de la glándula, está compuesta de cordones entrelazados de células con gránulos en su interior, densamente inervadas, dispuestas a lo largo de los senos venosos. Con base en su morfología, es posible diferenciar dos tipos: una célula secretora de adrenalina que posee gránulos de mayores tamaños y menos densos, y otra secretora de noradrenalina que tiene gránulos de menor tamaño, muy densos y que no llenan las vesículas en las cuales están contenidas.

En los seres humanos, 90% de las células secreta adrenalina y 10% noradrenalina. Se desconoce el tipo de célula que libera dopamina. Cerca de los ganglios simpáticos torácicos y abdominales se identifican **paraganglios,** grupos pequeños de células similares a los de la médula suprarrenal (fig. 20-1).

En mamíferos adultos, la corteza suprarrenal está dividida en tres zonas **(fig. 20-2)**. La más externa es la **zona glomerular,** compuesta por espirales de células, que se continúan con las columnas celulares que forman la **zona fascicular,** tales columnas están separadas por senos venosos. La porción interna de la zona fascicular se fusiona con la **zona reticulada;** en esta, las columnas se entremezclan a manera de retículo o red. La zona glomerular comprende 15% de la masa de la suprarrenal; la fascicular 50%, y la reticulada 7%. Las células de la corteza renal contienen abundante lípidos, en particular en la porción externa de la zona fascicular. Las tres zonas corticales secretan **corticoesterona,** pero el mecanismo enzimático activo de la biosíntesis de la aldosterona se limita a la zona glomerular, en tanto en las dos zonas internas se localizan los mecanismos enzimáticos para la síntesis de cortisol y hormonas sexuales. Además, en el interior de las dos zonas internas se produce subespecialización en la que, de manera predominante la zona fasciculada secreta glucocorticoides y la zona reticulada, hormonas sexuales.

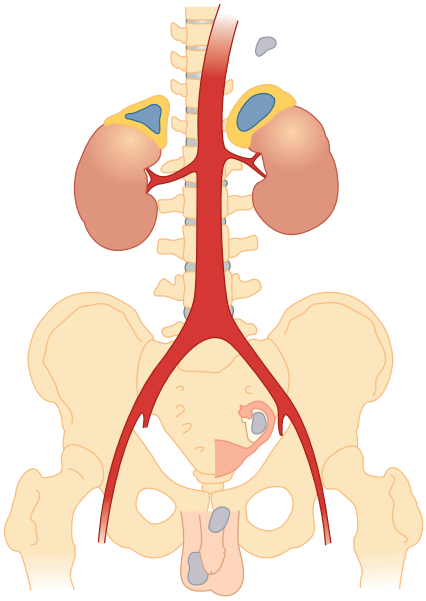


FIGURA 20-1 Glándulas suprarrenales del ser humano. Se muestra el tejido corticosuprarrenal en amarillo, la médula en naranja. Las suprarrenales están situadas en el polo superior de cada riñón; también se indican los sitios extrasuprarrenales (gris) donde se detecta a veces tejido cortical y medular. (Reproducido con autorización de Williams RH: *Textbook of Endocrinology,* 4th ed. St. Louis, MO: Saunders, 1968.)

La sangre arterial llega a las suprarrenales de muchas ramas finas de las arterias frénicas y renales, así como de la aorta. La sangre proveniente de un plexo en la cápsula, transcurre por la corteza hasta los sinusoides de la médula suprarrenal; esta última recibe sangre de unas cuantas arteriolas que le llegan de modo directo desde la cápsula. En muchas especies, incluidos los seres humanos, la sangre proveniente de la médula desemboca en una vena suprarrenal central. La corriente sanguínea de las suprarrenales es grande, igual a lo observado en casi todas las glándulas endocrinas.

En la vida fetal, las suprarrenales del ser humano son grandes y están bajo el control de la hipófisis, pero las tres zonas de la corteza permanente comprenden solo 20% de la glándula. Un 80% restante lo compone la gran **corteza suprarrenal del feto;** dicha corteza, hacia la fecha del nacimiento, muestra degeneración rápida. Una función principal de la suprarrenal fetal es la síntesis y la secreción de conjugados de sulfato y andrógenos, que son transformados en la placenta en estrógenos (véase cap. 22). En los animales de laboratorio, no existe estructura alguna similar a la suprarrenal del feto humano.

Una función importante de la zona glomerular, además de la síntesis de aldosterona, es la formación de nuevas células corticales. La médula de la glándula no se regenera, pero cuando se extirpan las dos zonas internas de la corteza, se regeneran las zonas fascicular y reticulada nuevas a partir de células glomerulares adosadas a la cápsula. Algunos remanentes capsulares regeneran grandes segmentos de tejido corticosuprarrenal. Inmediatamente después de la hipofisiectomía, las zonas fascicular y reticulada comienzan a atrofiarse, en tanto no se modifica la glomerular, porque en esta actúa la angiotensina II. La propiedad de secretar aldosterona y conservar sodio es normal durante un tiempo después de la hipofisiectomía, pero en el hipopituitarismo de larga evolución, puede surgir deficiencia de aldosterona, al parecer por ausencia de un factor hipofisiario que conserva la reactividad de la zona glomerular. Las inyecciones de hormona adrenocorticotrópica y los estímulos que activan la secreción endógena de esta hormona causan hipertrofia de las zonas fascicular y reticulada, pero en realidad disminuyen el volumen de la zona glomerular, en vez de aumentarlo.

Las células de la corteza suprarrenal contienen grandes cantidades de retículo endoplásmico liso, que interviene en la esteroidogénesis. Otras fases de la biosíntesis de esteroides ocurren en la mitocondria. La estructura de las células esteroidógenas es muy

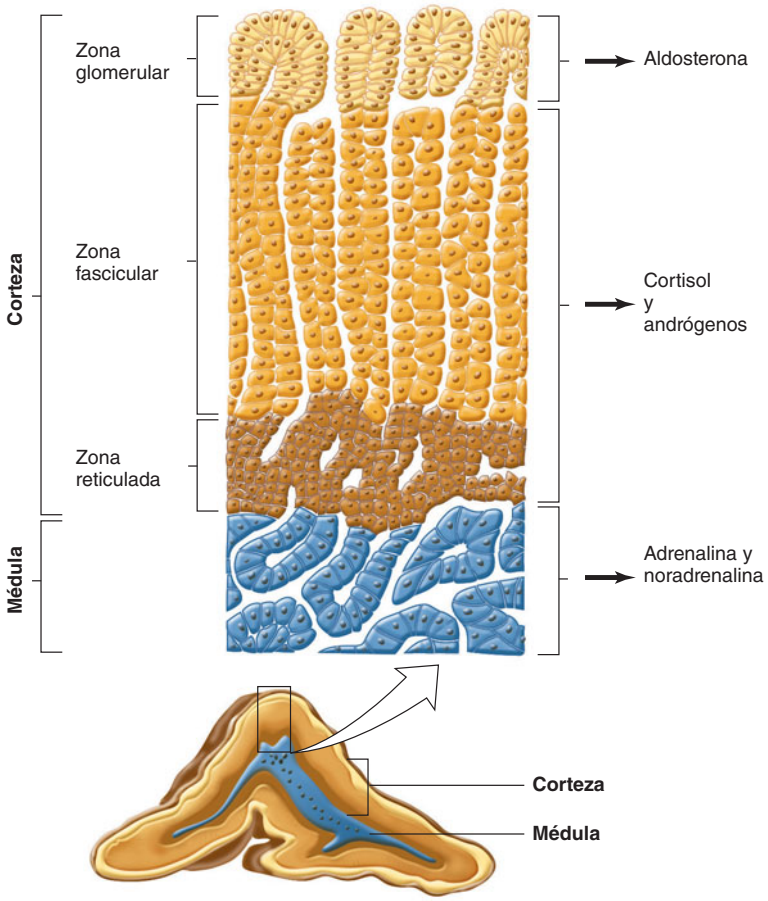


FIGURA 20-2 Corte por la glándula suprarrenal, en el cual se observan la médula y las zonas de la corteza y las hormonas que secretan. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

semejante en todo el cuerpo. Las características típicas de estas se incluyen en la **figura 20-3**.

MÉDULA SUPRARRENAL: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS HORMONAS MEDULARES

CATECOLAMINAS

La médula suprarrenal sintetiza noradrenalina, adrenalina y cantidades pequeñas de dopamina. Los gatos y otras especies generan más bien noradrenalina, pero en perros y seres humanos, gran parte de la producción de catecolaminas en la vena suprarrenal corresponde a la adrenalina. La noradrenalina también llega a la circulación desde terminaciones nerviosas noradrenérgicas.

En el capítulo 7, se exponen las estructuras de la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina y las vías de su biosíntesis y metabolismo. La noradrenalina se forma por hidroxilación y descarboxilación de la tirosina y la adrenalina por metilación de la noradrenalina. La feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT), la enzima que cataliza la formación de adrenalina a partir de la noradrenalina, se halla en cantidades importantes solo en el cerebro y la médula suprarrenal. La actividad de tal enzima, presente en esta última estructura, es inducida por los glucocorticoides. Se necesitan cantidades relativamente grandes de estos últimos, pero su concentración es alta en la sangre que drena de la corteza a la médula. Luego de la hipofisectomía, la concentración de glucocorticoides en esa sangre disminuye y también lo hace la síntesis de adrenalina. Además, al parecer los glucocorticoides son necesarios para el desarrollo normal de la médula suprarrenal; en la deficiencia de hidroxilasa 21β, la secreción de glucocorticoides disminuye durante la vida fetal y la médula suprarrenal muestra displasia; si dicha deficiencia no se corrige, las concentraciones de catecolaminas circulantes son bajas luego del nacimiento.

En plasma, casi 95% de la dopamina y 70% de la noradrenalina y la adrenalina están conjugadas con sulfato; los productos resultantes son inactivos y no se ha identificado su función. En seres humanos en decúbito, la concentración plasmática normal de la noradrenalina libre se acerca a 300 pg/ml (1.8 nmol/L). En el sujeto de pie, dicho valor aumenta 50 a 100% **(fig. 20-4)**. Después de extirpar las suprarrenales, casi nunca cambian las concentraciones de noradrenalina plasmática, pero se reducen casi a cero las de adrenalina libre, que en circunstancias normales son de casi 30 pg/ml (0.16 nmol/L). La adrenalina presente en tejidos diferentes de la médula suprarrenal y el cerebro, en su mayor parte se ha absorbido de la corriente sanguínea y no se ha sintetizado *in situ*. Como aspecto interesante, en la sangre reaparecen las concentraciones pequeñas de adrenalina después de algún tiempo de practicada la suprarrenolectomía bilateral y dichas concentraciones son reguladas de manera semejante a como ocurre con la hormona secretada por la médula suprarrenal. Tales cantidades quizá provengan de células como las adrenérgicas cardiacas intrínsecas (ICA) (véase cap. 13), pero se desconoce su origen exacto.

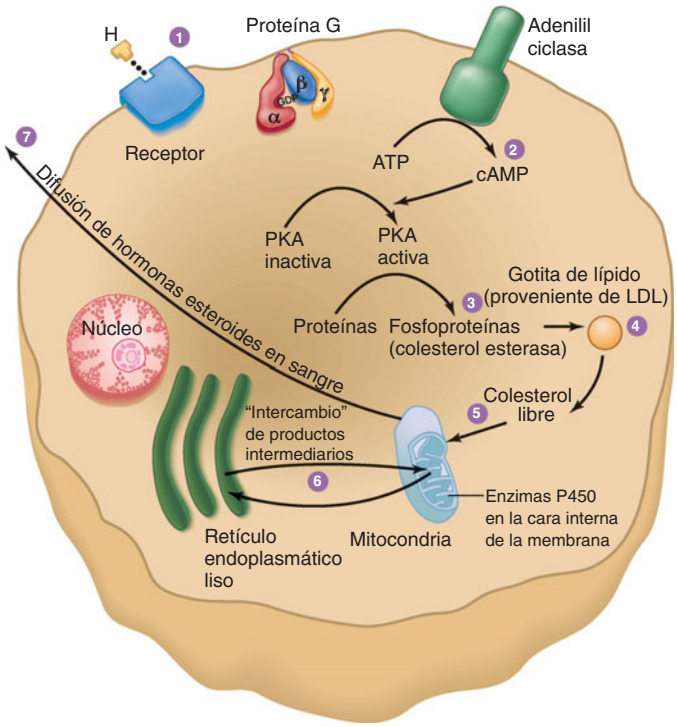


FIGURA 20-3 Esquema de las estructuras de células esteroidógenas y las vías intracelulares de la síntesis de esteroides. PKA, proteína cinasa A; LDL, lipoproteína de baja densidad; ATP, trifosfato de adenosina; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

Las concentraciones plasmáticas de dopamina normalmente son muy bajas, casi 0.13 nmol/L. Según se piensa, gran parte de la dopamina plasmática proviene de los ganglios noradrenérgicos simpáticos. Las catecolaminas tienen una semivida de alrededor de 2 min en la circulación; en su mayor parte son metoxiladas y luego oxidadas hasta la forma de ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (ácido vanillilmandélico, VMA) (véase cap. 7). De las catecolaminas secretadas casi 50% aparece en la orina en la forma de metanefrina y normetanefrina libres o conjugadas y 35% en la forma de ácido vanillilmandélico. Solo se excretan cantidades pequeñas de noradrenalina y adrenalina libres. En seres humanos normales, se excretan al día, en promedio, 30 μg de noradrenalina, 6 μg de adrenalina y 700 μg de VMA.

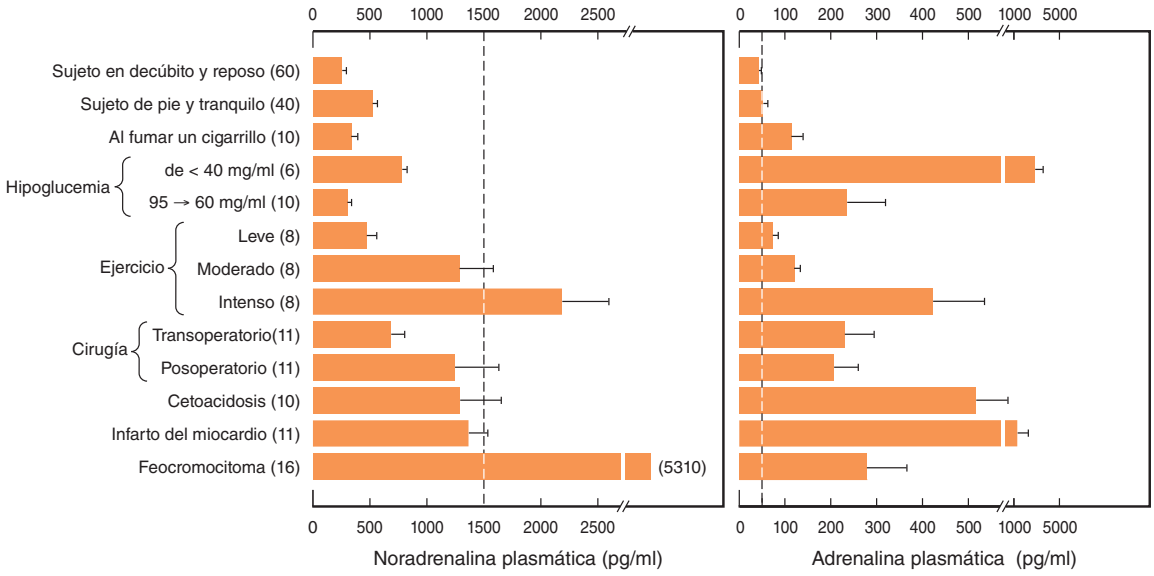


FIGURA 20-4 Concentraciones de noradrenalina y adrenalina en sangre venosa de seres humanos en diversos estados fisiológicos y patológicos. Las escalas horizontales son diferentes. Los números a la izquierda dentro de paréntesis son los de sujetos estudiados. En cada caso, la línea vertical de guiones identifica la concentración plasmática "límite" en que se observan cambios fisiológicos detectables. (Modificada con autorización de Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. N Engl J Med 1980;303(8);436-444.)

OTRAS SUSTANCIAS SECRETADAS POR LA MÉDULA SUPRARRENAL

En la médula mencionada, la noradrenalina y la adrenalina se almacenan en gránulos con trifosfato de adenosina (ATP) que también contienen cromogranina A (véase cap. 7). La secreción se inicia por la acetilcolina liberada de las neuronas preganglionares que inervan las células secretoras. Dicha catecolamina activa los conductos catiónicos y permite que el calcio penetre en las células desde el líquido extracelular (ECF) y active la exocitosis de los gránulos. Por medio de ese mecanismo son liberadas juntos en la sangre, catecolaminas, trifosfato de adenosina y proteínas de los gránulos.

Las células que contienen adrenalina en la médula suprarrenal también poseen y secretan péptidos opioides (véase cap. 7). Su molécula precursora es la preproencefalina. Gran parte de la metencefalina circulante se origina en la médula suprarrenal. Los péptidos opioides circulantes no cruzan la barrera hematoencefálica.

La adrenomedulina, un polipéptido vasopresor presente en la médula suprarrenal, se describe en el capítulo 32.

EFECTOS DE LA ADRENALINA Y LA NORADRENALINA

Estas dos catecolaminas, además de simular los efectos de la descarga de nervios noradrenérgicos, actúan en el metabolismo con efectos que incluyen glucogenólisis en hígado y músculo estriado, movilización de ácidos grasos libres (FFA); incremento de la concentración de lactato plasmático y estimulación del metabolismo. Los efectos de ambas catecolaminas se desencadenan por acciones en dos clases de receptores que son los adrenérgicos α-β. Los primeros se subdividen en dos grupos, α_1, α_2 y los segundos, en β_1, β_2 y β_3, como se señaló en el capítulo 7. Se han identificado tres subtipos de los receptores α_1 y un número igual de subtipos de los receptores α_2 (cuadro 7-2).

La noradrenalina y la adrenalina intensifican la fuerza y la tasa de contracción del corazón aislado; tales respuestas son mediadas por los receptores β_1. Las dos catecolaminas también incrementan la excitabilidad del miocardio y originan extrasístoles y en ocasiones, arritmias más graves. La noradrenalina produce vasoconstricción de casi todos los órganos (tal vez de todos) al actuar en los receptores α_1, pero la adrenalina dilata los vasos en el músculo estriado y en el hígado, por medio de los receptores β_2; tal situación suele "rebasar" la vasoconstricción producida en otras zonas por la adrenalina y de ese modo, disminuye la resistencia periférica total. Cuando se administra noradrenalina en venoclisis lenta a animales o a seres humanos normales, aumentan las presiones sistólica y diastólica. La **hipertensión** estimula los barorreceptores carotídeos y aórticos y da lugar a bradicardia refleja que supera el efecto cardioacelerador directo de la noradrenalina. Como consecuencia, disminuye el gasto cardiaco por minuto. La adrenalina ensancha la presión diferencial, pero dado que la estimulación de barorreceptores no basta para disminuir el efecto directo de la hormona en el corazón, se acelera el latido y aumenta el gasto cardiaco. Los cambios mencionados se resumen en la **figura 20-5**.

Las dos catecolaminas mencionadas agudizan el estado de alerta (véase cap. 14). Ambas tienen igual potencia en este sentido, si bien en seres humanos la adrenalina suele desencadenar ansiedad y miedo más intensos.

Las catecolaminas llevan a cabo acciones diferentes que modifican la glucosa sanguínea; la adrenalina y la noradrenalina causan

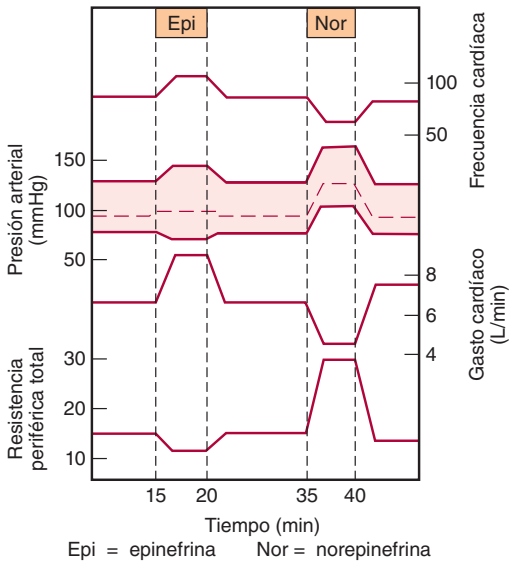


FIGURA 20-5 **Cambios circulatorios producidos en seres humanos con goteo intravenoso lento de adrenalina y noradrenalina.**

glucogenólisis y dicho efecto lo logran a través de los receptores adrenérgicos β que incrementan el valor de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), con activación de la fosforilasa y también por intervención de receptores adrenérgicos α que elevan la cifra de calcio intracelular (véase cap. 7). Además, las catecolaminas incrementan la secreción de insulina y de glucagon, por medio de mecanismos adrenérgicos β e inhiben la secreción de ambas hormonas por procesos adrenérgicos α.

Asimismo, la noradrenalina y la adrenalina elevan el metabolismo, situación independiente del hígado, y generan aumento tardío de menor magnitud, que es eliminado por hepatectomía y que coincide con el incremento en la concentración de lactato en sangre. El aumento inicial del metabolismo tal vez prevenga la vasoconstricción cutánea que aminora la pérdida calórica y propicia la elevación de la temperatura corporal, una mayor actividad muscular o ambos factores. El segundo incremento quizá proviene de la oxidación del lactato en hígado. Los ratones que no pueden sintetizar noradrenalina ni adrenalina por bloqueo del gen de dopamina hidroxilasa β, no toleran el frío pero como dato sorprendente, aumenta su metabolismo basal. Se desconoce el origen de tal incremento.

La adrenalina y la noradrenalina inyectadas hacen que al inicio se eleve la concentración de potasio plasmático porque el hígado libera dicho ion y después hay una disminución duradera en la potasemia debido a que aumenta la penetración del ion en el músculo estriado, situación mediada por receptores adrenérgicos β_2. Algunos datos sugieren que el efecto anterior se antagoniza por la activación de los receptores α.

Los incrementos en las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y adrenalina necesarios para causar los efectos mencionados se han estudiado por medio de infusión intravenosa de catecolaminas en seres humanos en reposo. En general, la tasa límite para la aparición de los efectos cardiovascular y metabólico de la noradrenalina es de casi 1 500 pg/ml, es decir, unas cinco veces más la cantidad de reposo (fig. 20-4).

Por otra parte, la adrenalina causa taquicardia cuando la concentración plasmática es de 50 pg/ml, en promedio, unas dos veces la cifra de reposo. El valor umbral para el incremento de la presión sistólica y la lipólisis es de casi 75 pg/ml; la que corresponde a la hiperglucemia, aumento del lactato plasmático y reducción de la presión diastólica es de 150 pg/ml, en promedio, y la que se observaría en casos de disminución de la secreción de insulina mediada por α es de casi 400 pg/ml. La concentración plasmática de adrenalina suele rebasar dichos valores límite. Por otra parte, la noradrenalina plasmática rara vez excede la concentración límite para que surjan sus efectos cardiovasculares y metabólicos, y gran parte de ellos provienen de la liberación local desde neuronas simpáticas posganglionares. Muchos tumores de la médula suprarrenal (**feocromocitomas**) secretan noradrenalina, adrenalina o ambas, y ocasionan hipertensión sostenida. Sin embargo, 15% de los tumores secretores de adrenalina la liberan de manera episódica y causan crisis intermitentes de palpitaciones, cefalea, glucosuria e hipertensión sistólica extrema, síntomas que también son producidos por la inyección intravenosa de una gran dosis de adrenalina.

EFECTOS DE LA DOPAMINA

Se desconoce la función de la dopamina en la circulación. Sin embargo, cuando esta se inyecta, causa vasodilatación renal, tal vez al actuar en un receptor dopaminérgico específico. También produce vasodilatación en el mesenterio. En otras zonas, ocasiona vasoconstricción, posiblemente por la liberación de noradrenalina; ejerce un efecto inotrópico positivo en el corazón al actuar en los receptores adrenérgicos β_1. El efecto neto de dosis moderadas de dopamina es el aumento de la presión sistólica, si bien la diastólica no cambia. La dopamina, a causa de las actividades mencionadas, es útil en el tratamiento de los estados de choque traumático y cardiógeno (véase cap. 32).

La dopamina se sintetiza en la corteza renal; causa natriuresis y puede ejercer dicho efecto por inhibición de la ATPasa de sodio y potasio de los riñones.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

CONTROL NERVIOSO

Algunos fármacos actúan de modo directo en la médula suprarrenal, pero estímulos fisiológicos modifican la secreción de esta, a través de la intervención del sistema nervioso. La secreción de catecolaminas es baja en estado basal, pero la de adrenalina y en menor extensión, la de noradrenalina, disminuyen aún más, incluso durante el sueño. El incremento de la secreción de la médula suprarrenal es parte de la descarga simpática difusa surgida en situaciones de urgencia, que Cannon llamó "la función de suma urgencia del sistema simpático suprarrenal". En el capítulo 13, se describen las formas en que dicha descarga prepara al individuo para la lucha o huída, y en la figura 20-4 se incluyen los incrementos de las catecolaminas plasmáticas en diversas circunstancias.

Es probable que los efectos metabólicos de las catecolaminas circulantes sean importantes, en particular en algunas situaciones. Un ejemplo de ello sería la acción termógena de tales sustancias en animales expuestos al frío, y también el efecto glucogenolítico para combatir la hipoglucemia (véase cap. 24).

SECRECIÓN SELECTIVA

Al aumentar la secreción de la médula suprarrenal, casi nunca se modifica la razón noradrenalina/adrenalina en la sangre venosa que sale de la glándula. Sin embargo, la secreción de la primera tiende a aumentar de modo selectivo en el estrés emocional al que esté acostumbrada la persona, en tanto la secreción de adrenalina se incrementa de manera selectiva en situaciones en las cuales la persona desconoce el desenlace.

CORTEZA SUPRARRENAL: ESTRUCTURA Y BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA

Las hormonas de la corteza suprarrenal son derivados del colesterol; a semejanza de este último, de los ácidos biliares de la vitamina D y de los esteroides ováricos y testiculares, contienen el **núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno** (fig. 20-6). Los esteroides gonadales y corticosuprarrenales son de tres tipos: los esteroides C_{21}, que tienen

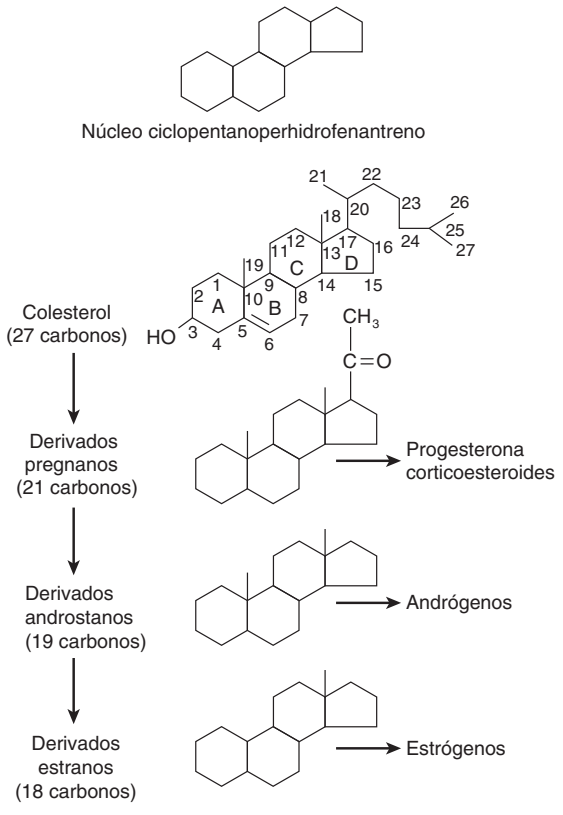


FIGURA 20-6 Estructura básica de esteroides corticosuprarrenales y gonadales. Las letras en la fórmula del colesterol identifican sus cuatro anillos fundamentales y los números corresponden a las posiciones de los mismos en la molécula. Como se observa, los grupos metil de los ángulos (posiciones 18 y 19) suelen ser señalados simplemente por líneas continuas.

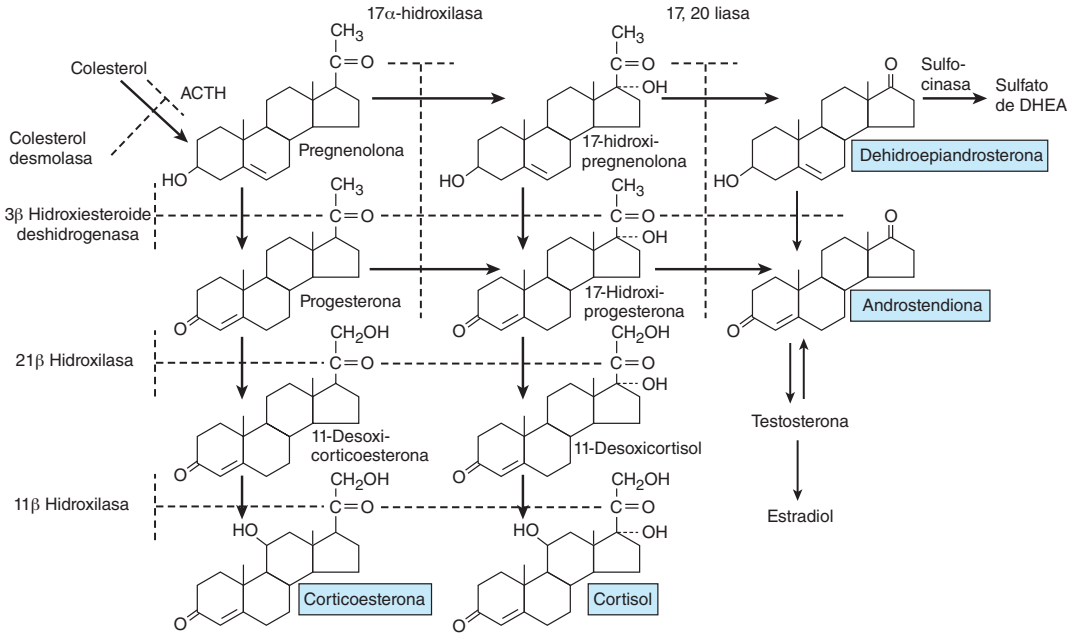


FIGURA 20-7 Esquema general de la biosíntesis hormonal en las zonas fascicular y reticulada de la corteza suprarrenal. Están subrayados los principales productos secretores. En la izquierda y en la zona superior del esquema, se incluyen las enzimas para las reacciones. Si existe deficiencia de una enzima particular, se bloquea la producción de la hormona en los puntos indicados por las barras sombreadas.

una cadena lateral de dos carbonos en posición 17; los esteroides C_{19} poseedores de un grupo ceto o hidroxilo en posición 17, y los esteroides C_{18}, que además del grupo 17-ceto o hidroxilo, no presentan un grupo metilo angular fijado a la posición 10. La corteza suprarrenal secreta de manera predominante esteroides C_{21} y C_{19} y la mayor parte de estos últimos tiene un grupo ceto en posición 17, por lo cual han sido llamados **17-cetoesteroides**. Los esteroides C_{21}, poseedores de un grupo hidroxilo en posición 17 además de la cadena lateral, han sido denominados 17-hidroxicorticoides o 17-hidroxicorticoesteroides.

Los esteroides C_{19} muestran actividad androgénica. Los C_{21} se clasifican, con arreglo a la terminología de Selye, en mineralocorticoides o glucocorticoides. Todos los esteroides C_{21} secretados tienen actividad mineralocorticoide y glucocorticoide por igual. En los **mineralocorticoides** los efectos que predominan son la excreción de sodio y potasio, y en los **glucocorticoides,** el metabolismo de la glucosa y las proteínas.

En otros textos pueden encontrarse los detalles de la nomenclatura y el isomerismo de esteroides. Sin embargo, es pertinente mencionar que Δ señala un doble enlace y que los grupos que están por arriba de cada uno de los anillos esteroides están indicados por β y una línea continua (—OH), en tanto los que se encuentran por debajo del plano, están marcados por α y una línea de guiones (- - -OH). Sobre tal base, los esteroides C_{21} secretados por las suprarrenales poseen una configuración Δ^4-3-ceto en el anillo A. En muchos de los esteroides suprarrenales naturales los grupos 17-hidroxi poseen la configuración α, en tanto los grupos 3-,11-, y 21, hidroxi se hallan dentro de la configuración β. La configuración 18-aldehído en la aldosterona natural comprende la forma D pues la aldosterona L es fisiológicamente inactiva (la letra D equivale a la forma dextro y la letra L a la forma levo).

ESTEROIDES SECRETADOS

Se han aislado del tejido suprarrenal innumerables esteroides, pero los únicos liberados en cantidades fisiológicamente importantes son la **aldosterona** (un mineralocorticoide), el **cortisol** y la **corticoesterona** (glucocorticoides), así como los andrógenos **dehidroepiandrosterona** (**DHEA**) y **androstenediona**. Las estructuras de dichos esteroides se incluyen en las **figuras 20-7** y **20-8**. La **desoxicorticoesterona** es un mineralocorticoide secretado normalmente casi en las mismas cantidades que la aldosterona **(cuadro 20-1)**, pero en comparación con esta, solo posee en promedio, 3% de su actividad mineralocorticoide. Por lo general, el efecto de aquélla en el metabolismo de minerales es insignificante, actividad que puede ser intensa en enfermedades en que aumenta su secreción. Muchos de los estrógenos no sintetizados en los ovarios, son producidos en la circulación a partir de la androstenediona suprarrenal. Prácticamente toda la dehidroepiandrosterona es secretada en forma conjugada con sulfato, si bien gran parte de los demás esteroides (quizá todos) se secreta en forma libre sin conjugar **(recuadro clínico 20-1)**.

DIFERENCIAS ENTRE ESPECIES

Desde los anfibios hasta los seres humanos, en todas las especies las principales hormonas esteroides C_{21} secretadas por el tejido corticosuprarrenal al parecer son aldosterona, cortisol y corticoesterona, aunque es variable la proporción entre cortisol/corticoesterona. Los pájaros, los ratones y las ratas secretan de forma casi exclusiva corticoesterona; los perros generan, en promedio, cantidades iguales de los dos glucocorticoides, y gatos, ovejas, monos y seres humanos secretan de manera predominante cortisol. En los

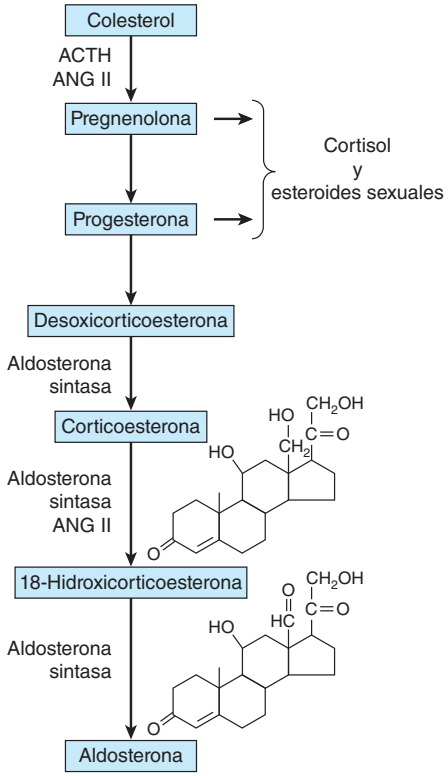


FIGURA 20-8 Síntesis hormonal en la zona glomerular. Dicha zona no posee actividad de hidroxilasa 17α y solo transforma la corticoesterona en aldosterona, porque es la única que contiene en circunstancias normales la aldosterona sintasa. ANG II, angiotensina II; ACTH, hormona adrenocorticotrópica.

seres humanos la proporción entre cortisol y corticoesterona secretada es de casi 7:1.

BIOSÍNTESIS DE ESTEROIDES

En el organismo, las vías principales de síntesis de las hormonas corticosuprarrenales naturales se resumen en las figuras 20-7 y 20-8. El colesterol es el precursor de todos los esteroides; parte de dicho alcohol se sintetiza a partir del acetato, pero mucho de él se capta de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la circulación; los receptores de estas últimas abundan, en especial en las células de la corteza renal. El colesterol se esterifica y almacena en gotitas lípidas. La **éster de colesterol hidrolasa** cataliza la formación de colesterol libre en las gotitas de lípido (fig. 20-9). El colesterol se transporta a las mitocondrias por una proteína portadora de esteroles; en ese sitio, se transforma en pregnenolona en una reacción catalizada por una enzima conocida como **colesterol desmolasa** o **enzima de separación de la cadena lateral;** esta enzima, a semejanza de muchas que intervienen en la biosíntesis de esteroides, es miembro de la superfamilia del citocromo P450 y también se le conoce como **P450scc** o **CYP11A1.** Por conveniencia, en el cuadro 20-3 se incluyen nombres de las enzimas que intervienen en la biosíntesis de esteroides corticosuprarrenales.

La pregnenolona se desplaza al retículo endoplásmico liso, en el que parte de la misma es deshidrogenada para formar progesterona en una reacción catalizada por **hidroxiesteroide 3β deshidrogenasa.** Esta enzima tiene un peso molecular de 46 000 y no es un citocromo P450. En el retículo endoplásmico liso, también cataliza la conversión de hidroxipregnenolona 17α a hidroxiprogesterona 17α y de dehidroepiandrosterona en androstenediona (fig. 22-7). La hidroxipregnenolona 17α y la hidroxiprogesterona 17α se forman a partir de la pregnenolona y la progesterona, respectivamente (fig. 20-7), por acción de la **hidroxilasa 17α;** se trata de otra enzima de P450 mitocondrial y también se conoce como **P450c17** o **CYP17.** En otra parte de la misma enzima, se localiza la actividad de **liasa 17,20** que rompe el enlace 17,20 y convierte la pregnenolona 17α y

RECUADRO CLÍNICO 20-1

Esteroides sintéticos

Como se observa con otros compuestos naturales, la actividad de los corticoesteroides suprarrenales se intensifica por medio de modificaciones en su estructura. Se dispone de productos sintéticos en los que es mucho mayor la actividad de cortisol. Las potencias glucocorticoide y mineralocorticoide relativas de los corticoides naturales se comparan con las de los compuestos sintéticos como fluorocortisol 9α, prednisolona y dexametasona, y se señalan en el cuadro 20-2. La potencia de la dexametasona proviene de su gran afinidad por receptores de glucocorticoides y su semivida larga. La prednisolona también tiene una vida prolongada.

CUADRO 20-1 Principales hormonas de la corteza suprarrenal en seres humanos adultos[a]

Nombre	Sinónimos	Concentración plasmática promedio (formas libre y unida)[a] (μg/100 ml)	Cantidad promedio secretada (mg/24 h)
Cortisol	Compuesto F, hidrocortisona	13.9	10
Corticoesterona	Compuesto B	0.4	3
Aldosterona		0.0006	0.15
Desoxicorticoesterona	DOC	0.0006	0.20
Sulfato de dehidroepiandrosterona	DHEAS	175.0	20

[a]Todos los valores de las concentraciones plasmáticas (excepto las del sulfato de dehidroepiandrosterona) corresponden a mediciones matutinas con el sujeto en ayuno, después de haber estado en decúbito toda la noche.

CUADRO 20-2 Potencias relativas de corticoesteroides, en comparación con el cortisol[a]

Corticoesteroide	Actividad glucocorticoide	Actividad mineralocorticoide
Cortisol	1.0	1.0
Corticoesterona	0.3	15
Aldosterona	0.3	3 000
Desoxicorticoesterona	0.2	100
Cortisona	0.7	0.8
Prednisolona	4	0.8
Fluorocortisona 9α	10	125
Dexametasona	25	–0

[a]Las cifras son aproximaciones basadas en el depósito de glucógeno en el hígado o mediciones antiinflamatorias de la actividad de glucocorticoides y un efecto en sodio y potasio de orina, así como conservación de la actividad mineralocorticoide en animales sin suprarrenales. Los últimos tres corticoesteroides del cuadro son compuestos sintéticos que no aparecen de manera natural.

la progesterona 17α en los esteroides C_{19}, dehidroepiandrosterona y androstenediona.

La hidroxilación de la progesterona hasta la forma de 11-desoxicorticoesterona y la de hidroxiprogesterona 17α hasta formar 11-desoxicortisol ocurre en el retículo endoplásmico liso. Tales reacciones se catalizan por la hidroxilasa 21β, una enzima del citocromo P450, conocida también como **P450c21** o **CYP21A2.**

La 11-desoxicorticoesterona y el 11-desoxicortisol retornan a la mitocondria, donde son 11-hidroxilados para formar corticoesterona y cortisol; ambas reacciones se producen en la zonas fascicular y reticulada, y se catalizan por la hidroxilasa 11β, enzima del citocromo P450 conocida también como **P450c11** o **CYP11B1.**

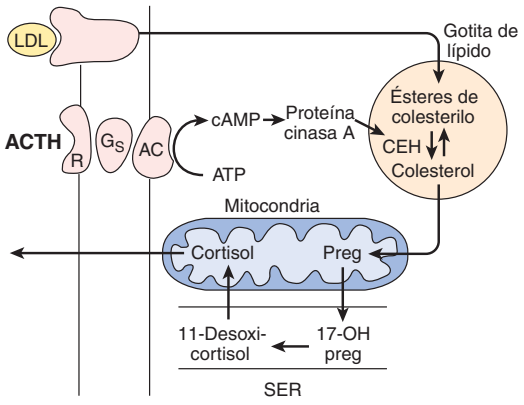


FIGURA 20-9 Mecanismo de acción de la ACTH en células que secretan cortisol en las dos zonas internas de la corteza suprarrenal. Cuando se une la ACTH a su receptor (R) se activa la adenilil ciclasa (AC) por medio de las proteínas G heterotriméricas estimuladoras (Gs). El incremento resultante en el nivel de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) activa la proteína cinasa A y esta cinasa fosforila la éster colesteril hidrolasa (CEH) e intensifica su actividad. Como consecuencia, se forma mayor cantidad de colesterol libre y este es transformado en pregnenolona (Preg). En las fases siguientes de la biosíntesis de esteroides, se "intercambian" productos entre la mitocondria y el retículo endoplásmico liso (SER). También se sintetiza y secreta corticoesterona. LDL, lipoproteínas de baja densidad; 17-OH-preg, 17–OH pregnenolona.

La zona glomerular no posee hidroxilasa 11β, pero sí tiene otra muy similar llamada **aldosterona sintasa;** es una enzima del citocromo P450, que muestra una conformación 95% idéntica a la de la hidroxilasa 11β y es conocida como **P450c11AS** o **CYP11B2.** Los genes que codifican CYP11B1 y CYP11B2 se encuentran en el cromosoma 8. Sin embargo, la aldosterona sintasa normalmente se ubica solo en la zona glomerular y esta tampoco posee hidroxilasa 17α; por tal razón, dicha zona sintetiza aldosterona, pero no cortisol ni hormonas sexuales.

Aún más, en el interior de las dos zonas internas se produce una subespecialización. La zona fascicular tiene mayor actividad de hidroxiesteroide 3β deshidrogenasa, en comparación con la zona reticulada, y esta última posee un número mayor de los cofactores necesarios para la expresión de la actividad de 17,20-liasa de la hidroxilasa 17α. Como consecuencia, la zona fascicular produce más cortisol y corticoesterona; y la reticulada más andrógenos. Gran parte de la dehidroepiandrosterona formada se convierte en su derivado sulfatado (DHEAS, *dehydroepiandrosterone sulfate*), por acción de la **sulfocinasa suprarrenal**, enzima hallada también en la zona reticulada.

ACCIÓN DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

La ACTH se une a receptores de gran afinidad en la membrana plasmática de las células de la corteza renal; esto activa la adenilil ciclasa por medio de proteínas G heterotriméricas estimuladoras (Gs). Las reacciones resultantes (fig. 20-9) causan un aumento rápido de la formación de pregnenolona y sus derivados, y estos últimos son secretados. En lapsos largos, la ACTH incrementa la síntesis de las enzimas de P450 que intervienen en la formación de glucocorticoides.

ACCIONES DE LA ANGIOTENSINA II

La angiotensina II se une a receptores AT1 (véase cap. 38) en la zona glomerular, y a través de la proteína G activa a la fosfolipasa C. El incremento resultante en la proteína cinasa C estimula la conversión del colesterol en pregnenolona (fig. 20-8) y facilita la acción de la aldosterona sintasa, con lo que aumenta la secreción de esta última.

DEFICIENCIAS DE ENZIMAS

Es posible prever con base en los datos de las figuras 20-7 y 20-8, las consecuencias de inhibir cualquiera de los sistemas enzimáticos que intervienen en la biosíntesis de esteroides. Las anomalías congénitas en las enzimas causan secreción deficiente de cortisol y el síndrome de **hiperplasia suprarrenal congénita.** La hiperplasia proviene del incremento de la secreción de ACTH. La deficiencia de colesterol desmolasa es letal en el feto, porque impide que la placenta elabore la progesterona necesaria para la continuación del embarazo. Una causa de hiperplasia suprarrenal congénita grave en los recién nacidos es la pérdida de la mutación funcional del gen de la **proteína reguladora aguda esteroidógena** (**StAR**).

CUADRO 20-3 Nomenclatura de enzimas esteroidógenas suprarrenales y su situación en las células suprarrenales

Nombre común	P450	CYP	Sitio
Colesterol desmolasa; enzima de separación de la cadena lateral	P450SCC	CYP11A1	Mitocondria
3β Hidroxiesteroide deshidrogenada	…	…	SER
17α hidroxilasa, 17,20-liasa	P450C17	CYP17	Mitocondria
21β Hidroxilasa	P450C21	CYP21A2	SER
11β Hidroxilasa	P450C11	CYP11B1	Mitocondria
Aldosterona sintasa	P450C11AS	CYP11B2	Mitocondria

SER, retículo endoplásmico liso.

Esta última es esencial en las suprarrenales y las gónadas, pero no en la placenta, para el desplazamiento normal del colesterol al interior de la mitocondria hasta llegar a su desmolasa, situada en el lado del espacio de la matriz en la membrana mitocondrial interna (véase cap. 16). En caso de no haber tal desmolasa, se forman solo cantidades pequeñas de esteroides. La estimulación de ACTH es intensa y al final se acumulan muchas gotitas lipoides en la suprarrenal; por tal razón, el trastorno se denomina **hiperplasia suprarrenal lipoide congénita.** En tal situación, no se forman andrógenos; por lo que, se desarrollan genitales femeninos, independientemente del género genético (véase cap. 22). En la deficiencia de hidroxiesteroide 3β deshidrogenasa, otro trastorno inusual, aumenta la secreción de dehidroepiandrosterona (DHEA), esteroide que es un andrógeno débil, que causa masculinización parcial en las mujeres con la enfermedad, pero no basta para producirla totalmente en los genitales de varones genéticos. En consecuencia, es frecuente que surja **hipospadias,** trastorno en que el orificio uretral queda en la cara inferior del pene y no en su extremo. En la deficiencia totalmente desarrollada de 17α hidroxilasa, un tercer trastorno poco común causado por la mutación del gen de **CYP17,** no se sintetizan hormonas sexuales y por ello los genitales externos son femeninos. Sin embargo, se encuentra intacta la vía que culmina en la aparición de corticoesterona y aldosterona, y las mayores concentraciones de 11-desoxicorticoesterona y otros mineralocorticoides dan lugar a hipertensión e hipopotasemia. Hay deficiencia de cortisol, pero se compensa de forma parcial por la actividad glucocorticoide de la corticoesterona.

A diferencia de las anomalías expuestas antes, es habitual la deficiencia de 21β hidroxilasa y comprende incluso 90% o más de los casos de deficiencia de la enzima. El gen que la codifica, se encuentra dentro del complejo génico del antígeno leucocítico humano (HLA), situado en el brazo corto del cromosoma 6 (véase cap. 3) y es uno de los más polimórficos del genoma humano. Surgen mutaciones en sitios diferentes del gen y como consecuencia las alteraciones surgidas van de leves a graves. Por lo regular, disminuye la producción de cortisol y aldosterona y por tanto, aumenta la secreción de ACTH y la producción de esteroides precursores; estos últimos se transforman en andrógenos y el resultado es la **virilización.** El cuadro clínico característico observado en mujeres no tratadas es el **síndrome genitosuprarrenal**. La masculinización quizá no sea muy notable hasta etapas ulteriores de la vida, y los casos de poca intensidad se detectan solo por medio de estudios de laboratorio. En 75% de los pacientes, la deficiencia de aldosterona causa pérdida notable de sodio (**forma natriopénica** de la hiperplasia suprarrenal) y la hipovolemia resultante tal vez sea intensa.

En la deficiencia de 11β hidroxilasa, aparece virilización además de secreción excesiva de 11-desoxicortisol y de 11-desoxicorticoesterona; el primero es un mineralocorticoide activo, razón por la cual las personas con dicho problema también manifiestan retención de sodio y agua y en 66% de los casos, hipertensión (**la modalidad hipertensiva** de la hiperplasia suprarrenal congénita).

La administración de glucocorticoides está indicada en todas las presentaciones virilizantes de la hiperplasia suprarrenal congénita, porque "repone" la deficiencia de glucocorticoides e inhibe la secreción de hormona adrenocorticotrópica; con esto, se aminora la secreción anómala de andrógenos y otros esteroides.

La expresión de las enzimas del citocromo P450 encargadas de la biosíntesis de hormonas esteroides, depende del **factor 1 de esteroides (SF-1),** un receptor nuclear huérfano. Si se realiza la ablación de *Ft2-F1,* el gen del factor 1 de esteroides, no se desarrollarán ni las gónadas ni las suprarrenales y aparecerán otras alteraciones a nivel de hipófisis e hipotálamo.

TRANSPORTE, METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE HORMONAS CORTICOSUPRARRENALES

UNIÓN CON GLUCOCORTICOIDES

En la circulación, el cortisol se une a una globulina α llamada **transcortina** o **globulina transportadora de corticoesteroide (CBG).** También se observa una concentración baja de unión a la albúmina. De manera similar, hay unión a la corticoesterona, aunque en menor grado. Como consecuencia, la semivida del cortisol en la circulación es más larga (60 a 90 min), en comparación con la de la corticoesterona (50 min). Desde el punto de vista fisiológico, los esteroides unidos son inactivos (véase cap. 16). Además, en la orina surge una cantidad relativamente reducida de cortisol y corticoesterona libres; esto depende de la fijación a proteínas.

En la **figura 20-10** se resume el equilibrio entre el cortisol y su proteína transportadora y las consecuencias del transporte, en cuanto al aporte a los tejidos y la secreción de ACTH. El cortisol unido actúa como un reservorio circulante de la hormona, lo cual hace posible contar con cortisol libre para los tejidos. La relación es semejante a la que priva con la tiroxina (T_4) y su proteína transportadora (véase cap. 19). Con concentraciones normales de cortisol

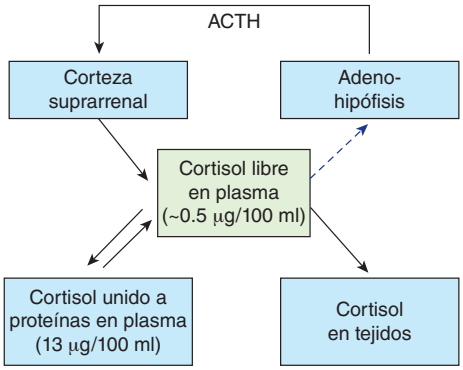


FIGURA 20-10 Interrelaciones de los colesteroles libre y unido. La flecha de guiones indica que el cortisol inhibe la secreción de ACTH. La concentración de cortisol libre es solo una aproximación y en muchos estudios, se calcula al restar el cortisol unido a proteína del cortisol plasmático total.

plasmático total (13.5 μg/100 ml o 375 nmol/L), en el plasma se detecta muy poco cortisol libre, pero se saturan los sitios de unión en la globulina transportadora de corticoesteroide cuando el cortisol plasmático total excede 20 μg/100 ml. Con concentraciones plasmáticas mayores, aumenta la unión a la albúmina, pero el incremento principal se localiza en la fracción no unida.

La globulina transportadora de corticoesteroides se sintetiza en el hígado y su producción se incrementa por acción de los estrógenos. Sus concentraciones se elevan en el embarazo y disminuyen en casos de cirrosis, nefrosis y mieloma múltiple. Al aumentar la concentración de esta globulina, hay mayor unión de cortisol y al principio se reduce el valor de dicha hormona libre, lo cual estimula la secreción de ACTH y se incrementa la secreción de cortisol hasta alcanzar un nuevo equilibrio en el cual aumenta el cortisol unido, pero el libre es normal. Surgen cambios en dirección opuesta si se reduce la concentración de globulina transportadora de corticoesteroide; por esto, las mujeres embarazadas muestran altos valores de cortisol plasmático total sin manifestaciones de exceso de glucocorticoides y por lo contrario, algunas personas con nefrosis tienen una concentración reducida del cortisol plasmático total sin presentar síntomas de deficiencia del glucocorticoide.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE GLUCOCORTICOIDES

El cortisol se metaboliza en el hígado, que es el sitio principal de catabolismo de glucocorticoides. Gran parte del cortisol es reducido a la forma de dihidrocortisol y después a tetrahidrocortisol, para ser conjugado con ácido glucurónico **(fig. 20-11)**. El sistema de glucuronil transferasa encargado de tal conversión también cataliza la formación de los glucurónidos de bilirrubina (véase cap. 28), así como diversas hormonas y fármacos. Entre los sustratos mencionados, se establece inhibición competitiva por el sistema enzimático.

El hígado y otros tejidos contienen la enzima 11β hidroxiesteroide deshidrogenasa. Se conocen, al menos dos formas de dicha enzima. El tipo 1 cataliza la conversión de cortisol en cortisona y la reacción inversa, aunque actúa fundamentalmente como reductasa, con formación de cortisol a partir de la corticoesterona. El tipo 2 cataliza casi de manera exclusiva la conversión unidireccional de

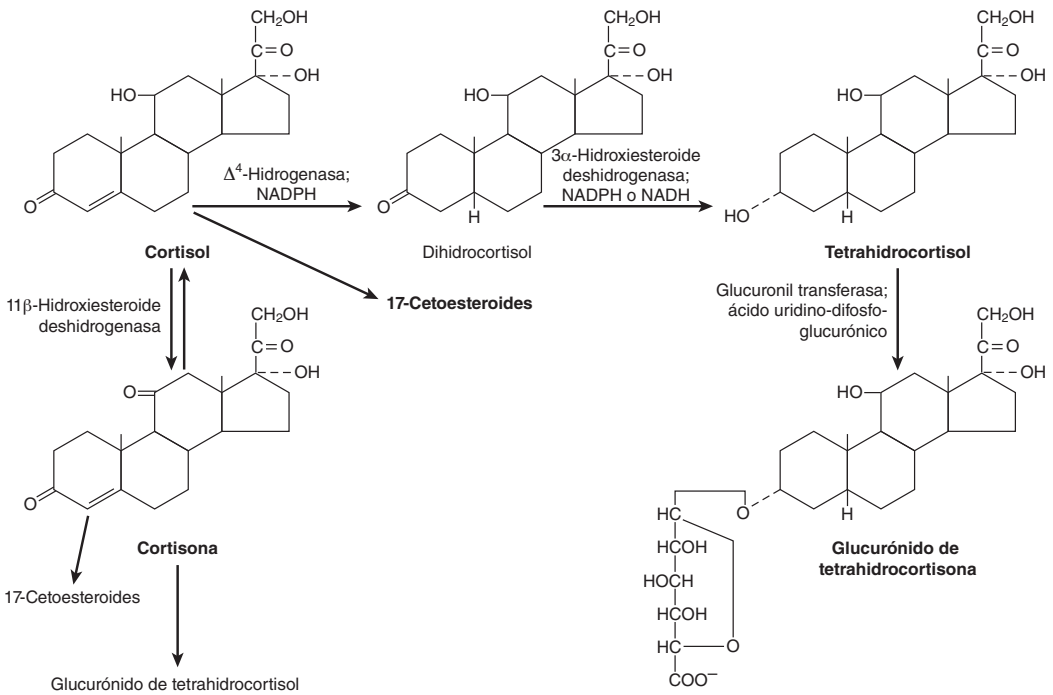


FIGURA 20-11 Esquema general del metabolismo del cortisol en el hígado. NADPH**,** forma reducida del fosfato dinucleótido de dihidronicotinamida adenina**;** NADH, dinucleótido de adenina y nicotinamida deshidrogenasa.

RECUADRO CLÍNICO 20-2

Variaciones en el metabolismo hepático

La rapidez con que el hígado inactiva glucocorticoides disminuye en caso de hepatopatías y como dato interesante, durante operaciones quirúrgicas y otros tipos de estrés. De este modo, en seres humanos sujetos a estrés, la concentración plasmática de cortisol libre aumenta más que con la estimulación máxima por ACTH en ausencia de estrés.

cortisol en cortisona. Esta última es un glucocorticoide activo porque es convertida en cortisol, situación conocida en detalle por su uso extenso en medicina. Las suprarrenales no la secretan en cantidades apreciables. Una cifra pequeña de la cortisona formada en el hígado (si es que así sucede) llega a la circulación, porque es reducida de manera inmediata y conjugada hasta la aparición de glucurónido de tetrahidrocortisona. Los derivados de tetrahidroglucurónido ("conjugados") de cortisol y corticoesterona son muy solubles; se incorporan a la circulación, pero no se unen a proteínas; son excretados rápidamente en la orina.

En promedio, en el hígado, 10% del cortisol secretado se convierte en derivados 17-cetoesteroides de cortisol y cortisona. Los cetoesteroides son conjugados en su mayor parte hasta la forma de sulfatos, para ser excretados por la orina. Se forman otros metabolitos, que incluyen los derivados 20-hidroxi. Existe una circulación enterohepática de los glucocorticoides y en promedio, 15% del cortisol secretado se elimina por las heces. El metabolismo de la corticoesterona es similar al del cortisol, salvo que no forma un derivado 17-cetoesteroide **(recuadro clínico 20-2)**.

ALDOSTERONA

La aldosterona se encuentra unida a proteínas solo en un grado pequeño y su semivida es breve (alrededor de 20 min). La cantidad secretada es pequeña (cuadro 20-1) y la concentración plasmática total de dicha hormona en seres humanos se acerca a 0.006 μg/100 ml (0.17 nmol/L), en comparación con la concentración de cortisol (unido y libre) de casi 13.5 μg/100 ml (375 nmol/L). En el hígado, gran parte de la aldosterona se convierte en el derivado tetrahidroglucurónido, pero una fracción es cambiada en esa glándula y en los riñones hasta la forma de 18-glucurónido; este, que se diferencia de los productos de desintegración de otros esteroides, es convertido en aldosterona libre por hidrólisis a pH de 1.0; por tal razón, se le conoce a veces como el "conjugado ácido-lábil". Menos de 1% de la aldosterona secretada aparece en la orina en la forma libre. Otro 5% se detecta en la forma de un conjugado ácido-lábil, e incluso 40% se halla como tetrahidroglucurónido.

17-CETOESTEROIDES

El principal andrógeno suprarrenal es el 17-cetoesteroide dehidroepiandrosterona, si bien también hay secreción de androstendiona. El derivado 11-hidroxi de la androstendiona y los 17-cetoesteroides formados a partir del cortisol y la cortisona por separación de la cadena lateral en el hígado, son los únicos 17-cetoesteroides que poseen un grupo =O u otro —OH en la posición 11 ("11-oxi-17-cetoesteroides"). La testosterona también es transformada en 17-cetoesteroides; dado que la excreción diaria de estos últimos en adultos normales es de 15 mg en varones y de 10 mg en mujeres, en promedio, 66% de los cetoesteroides en la orina de varones, son secretados por las suprarrenales o se forman a partir del cortisol en el hígado y casi 33% proviene de los testículos.

La etiocolanolona, uno de los metabolitos de los andrógenos y la testosterona suprarrenales, pueden causar fiebre si no está conjugada (véase cap. 17). Algunos sujetos manifiestan episodios de fiebre por la acumulación periódica de etiocolanolona no conjugada, en la sangre ("fiebre por etiocolanolona").

EFECTOS DE ANDRÓGENOS Y ESTRÓGENOS DE ORIGEN SUPRARRENAL

ANDRÓGENOS

Los andrógenos son las hormonas con efectos masculinizantes y estimulan la anabolia proteínica y el crecimiento (véase cap. 23). La testosterona secretada por los testículos es el andrógeno más activo; y los andrógenos suprarrenales tienen menos de 20% de su actividad. La secreción de dichas hormonas por esa glándula es controlada de manera directa e inmediata por ACTH y no por las gonadotropinas. Sin embargo, la concentración de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) aumenta hasta un máximo aproximado de 225 mg/100 ml entre los 21 y los 25 años de edad, para disminuir a concentraciones muy bajas en la senectud **(fig. 20-12)**. Los cambios mencionados a largo plazo no dependen de modificaciones en la secreción de hormona adrenocorticotrópica; al parecer, provienen de un incremento y después de una disminución gradual en la actividad de liasa, de la 17α hidroxilasa.

Salvo 0.3% de la dehidroepiandrosterona (DHEA) circulante, el resto está conjugado con sulfato (sulfato de dehidroepiandrosterona).

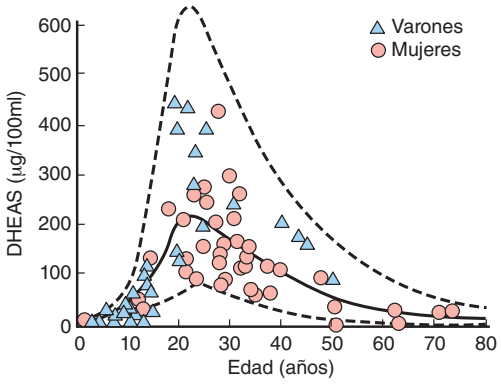


FIGURA 20-12 Cambios del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) con la edad. La línea de la zona media constituye la media y las líneas de guiones identifican ± 1.96 desviaciones estándar.
(Reproducida con autorización de Smith MR, *et al.*: A radioinmmunoassay for the estimation of serum dehydroepiandrosterone sulfate in normal and pathological sera. Clin Chim Acta 1975;65(1):5-13.)

La secreción de andrógenos suprarrenales es casi la misma en mujeres y varones castrados en comparación con varones normales, por tal razón se sabe que estas hormonas ejercen un efecto masculinizante muy bajo cuando se secretan en cantidades normales. Sin embargo, causan masculinización notable si se producen en cantidades excesivas. En varones adultos, los andrógenos suprarrenales en altas concentraciones simplemente intensifican características existentes, pero en varones prepubescentes, pueden causar el desarrollo precoz de las características sexuales secundarias, sin crecimiento testicular (**seudopubertad precoz**). En las mujeres, ocasionan el seudohermafroditismo femenino y el síndrome genitosuprarrenal. Algunos médicos recomiendan las inyecciones de dehidroepiandrosterona para combatir los efectos del envejecimiento (véase cap. 1), pero los resultados obtenidos son dudosos (en el mejor de los casos).

ESTRÓGENOS

La androstenediona, andrógeno suprarrenal, es transformada en testosterona y en estrógenos (aromatizada) en la grasa y otros tejidos periféricos; de ese modo, constituye una fuente importante de estrógenos en varones y posmenopáusicas (véanse caps. 22 y 23).

EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

En la insuficiencia suprarrenal no tratada, se observa pérdida de sodio y estado de choque por la falta de actividad mineralocorticoide y también anomalías en el metabolismo del agua, carbohidratos, proteínas y grasas, por la ausencia de glucocorticoides. Tales alteraciones metabólicas son eventualmente letales, a pesar del uso de mineralocorticoides. Dosis pequeñas de glucocorticoides corrigen los trastornos mencionados, en parte de manera directa y en parte al permitir que sucedan otras reacciones. Es importante diferenciar dichas acciones fisiológicas de los glucocorticoides, de los efectos muy diferentes generados por las dosis altas de dichas hormonas.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los múltiples efectos de los glucocorticoides son desencadenados por su fijación a los receptores que les son propios, y los complejos así formados (esteroide-receptor) actúan como factores de trascripción que activan la transcripción de algunos segmentos del ácido desoxirribonucleico (DNA) (véase cap. 1); lo anterior, a su vez, causa (a través de los ácidos ribonucleicos mensajeros [mRNA] adecuados) la síntesis de enzimas que modifican la función celular. Además, es posible que los glucocorticoides posean acciones no genómicas.

EFECTOS EN EL METABOLISMO INTERMEDIARIO

En el capítulo 24, se exponen las acciones de los glucocorticoides en el metabolismo intermediario de carbohidratos, proteínas y grasas; comprenden mayor catabolismo de las proteínas, así como de la glucogénesis y la gluconeogénesis hepáticas. Aquéllos también aumentan la actividad de glucosa 6-fosfatasa y de los valores de la glucosa plasmática. Los glucocorticoides ejercen una acción antiinsulínica en tejidos periféricos y empeoran la diabetes. Sin embargo, tal efecto no abarca al cerebro ni el corazón, de modo que ambos órganos vitales, con el incremento de glucosa en el plasma, pueden contar con cantidades adicionales de este carbohidrato. En diabéticos, los glucocorticoides elevan las concentraciones de lípidos plasmáticos y también la formación de cuerpos cetónicos, pero en sujetos normales, el incremento en la secreción de insulina desencadenado por la hiperglucemia, "disimula" tales acciones. En la insuficiencia suprarrenal, el valor de la glucosa plasmática es normal, siempre y cuando se conserve el ingreso adecuado de calorías, pero el ayuno ocasiona hipoglucemia que puede ser letal. La corteza suprarrenal no es esencial para el surgimiento de la respuesta cetógena al ayuno.

ACCIÓN PERMISIVA

Es indispensable cantidades pequeñas de glucocorticoides para que se produzcan diversas reacciones metabólicas, aunque aquéllos no las causan por sí mismos; este efecto recibe el nombre de **acción permisiva**. Entre los efectos de esta índole se encuentra la necesidad de la presencia de los glucocorticoides para que el glucagon y las catecolaminas lleven a cabo sus actividades termógenas (véase antes y el cap. 24), así como para que estas generen sus efectos lipolíticos, las respuestas presoras y la broncodilatación.

EFECTOS EN LA SECRECIÓN DE HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

Los glucocorticoides inhiben la secreción de la ACTH que representa una respuesta de retroalimentación negativa en la hipófisis. La secreción de dicha hormona aumenta en animales sin suprarrenales. En párrafos siguientes, en la sección de regulación de la secreción de glucocorticoides se exponen las consecuencias de la acción retroalimentaria negativa del cortisol en la secreción de ACTH.

REACTIVIDAD VASCULAR

En animales con insuficiencia suprarrenal, el músculo liso de los vasos no reacciona a la noradrenalina ni a la adrenalina. Los capilares se dilatan y de manera terminal, se tornan permeables a los colorantes coloides. La ausencia de reacción a la noradrenalina liberada en las terminaciones de nervios noradrenérgicos quizá disminuya la compensación vascular a la hipovolemia surgida con la insuficiencia suprarrenal y tal vez desencadene el colapso vascular. Los glucocorticoides restauran la reactividad vascular.

EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO

Los cambios en el sistema nervioso en caso de insuficiencia suprarrenal, que son corregidos solo por los glucocorticoides, abarcan la aparición de ondas electroencefalográficas más lentas en comparación con el ritmo α normal, así como cambios de la personalidad;

estos últimos poco intensos, comprenden irritabilidad, aprensión e incapacidad para concentrar la atención.

EFECTOS EN EL METABOLISMO DEL AGUA

La insuficiencia suprarrenal se caracteriza por la imposibilidad de excretar una carga de agua; con lo que surge la posibilidad de intoxicación hídrica. Dicho déficit se suprime solo con glucocorticoides. En pacientes con insuficiencia suprarrenal que no han recibido glucocorticoides, el goteo intravenoso de solución glucosada puede ocasionar fiebre alta ("fiebre por glucosa"), seguida de colapso y muerte. Tal vez en esa situación se metabolice la glucosa, el agua diluya el plasma y el gradiente osmótico resultante entre el plasma y las células cause que las células de los centros termorreguladores del hipotálamo muestren tal turgencia que se altere su función.

No se ha esclarecido la causa de la excreción deficiente de agua en la insuficiencia suprarrenal. En esta última, aumentan las concentraciones plasmáticas de vasopresina, mismas que disminuyen con la utilización de glucocorticoides. La filtración glomerular es baja, lo que quizá contribuya a la disminución de la excreción de agua. El efecto selectivo de los glucocorticoides en la excreción anormal de agua es congruente con la posibilidad mencionada, porque a pesar de que los mineralocorticoides mejoran la filtración al restaurar el volumen plasmático, los glucocorticoides aumentan la filtración glomerular en grado mucho mayor.

EFECTOS EN CÉLULAS HEMÁTICAS Y ÓRGANOS LINFÁTICOS

Los glucocorticoides disminuyen el número de eosinófilos circulantes al incrementar su secuestro en bazo y pulmones. Tales hormonas también reducen la cantidad de basófilos y elevan la de neutrófilos, plaquetas y eritrocitos **(cuadro 20-4)**.

Los glucocorticoides disminuyen la concentración de linfocitos circulantes, así como el volumen de ganglios linfáticos y timo, al inhibir la actividad mitótica de las células mencionadas; esto disminuye la secreción de citocinas, al impedir el efecto de factor nuclear κB (NF-κB) en el núcleo. La menor secreción de la citocina IL-2 hace que disminuya la proliferación de linfocitos (véase cap. 3), y estos últimos experimentan apoptosis.

CUADRO 20-4 Efectos típicos del cortisol en el recuento de leucocitos y eritrocitos en seres humanos (células/μl)

Célula	Normal	Tratamiento con cortisol
Leucocitos		
Total	9 000	10 000
Polimorfonucleares	5 760	8 330
Linfocitos	2 370	1 080
Eosinófilos	270	20
Basófilos	60	30
Monolitos	450	540
Eritrocitos	5 millones	5.2 millones

RESISTENCIA A LOS TIPOS DE ESTRÉS

El término **estrés**, como se utiliza en biología, se ha definido como cualquier modificación en el entorno que cambia o amenaza con cambiar un estado dinámico óptimo existente. La mayoría de los tipos de estrés mencionados (quizá todos) activa procesos en los ámbitos molecular, celular o sistémico, que tienden a recuperar el estado previo, es decir, son las reacciones homeostáticas. Algunos de los tipos de estrés (no todos) estimulan la secreción de ACTH que es esencial para la supervivencia si el estrés es muy intenso. Si en esta situación, se extirpa la hipófisis o las suprarrenales a los animales, pero se proporcionan dosis de glucocorticoides de sostén, aquéllos fallecerán cuando sean expuestos al mismo estrés.

Se desconoce en gran medida la explicación del porqué el aumento de ACTH circulante y como consecuencia, la concentración de glucocorticoides, sea esencial para resistir los tipos de estrés. Muchos de los estímulos estresantes que aumentan la secreción de ACTH también activan el sistema nervioso simpático y parte de la función de los glucocorticoides circulantes quizá conserve la reactividad vascular a las catecolaminas. Los glucocorticoides son necesarios para que estas últimas movilicen plenamente los ácidos grasos libres y estos, a su vez, constituyan un aporte importante de energía en situaciones de urgencia. Sin embargo, los animales con simpatectomía toleran con relativa indemnidad diversos tipos de estrés. Otra teoría plantea que los glucocorticoides evitan que otros cambios inducidos por estrés se tornen excesivos. Hoy en día, solo puede decirse que las clases de estrés elevan los glucocorticoides plasmáticos hasta valores "farmacológicos" altos, los cuales a breve plazo podrían conservar la vida.

El incremento de ACTH, que a corto plazo es beneficioso, a la larga se torna dañino y perturbador, pues, entre otros trastornos, causa las anomalías del síndrome de Cushing.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

SÍNDROME DE CUSHING

El cuadro clínico ocasionado por el incremento duradero de las concentraciones de glucocorticoides plasmáticos fue descrito por Harvey Cushing y en su honor, ha sido llamado **síndrome de Cushing (fig. 20-13)** y puede ser **independiente o dependiente de la hormona adrenocorticotrópica.** Las causas de la primera variedad del síndrome (independiente) comprenden tumores suprarrenales (que secretan glucocorticoides), hiperplasia suprarrenal y administración duradera de glucocorticoides exógenos contra enfermedades, como la artritis reumatoide. Se han publicado casos inusuales, pero interesantes, de la variedad independiente, en la cual las células de la corteza suprarrenal expresan de modo alterado receptores del polipéptido inhibidor gástrico (GIP) (véase cap. 25), de vasopresina (véase cap. 38); de agonistas adrenérgicos β, de interleucina 1 o de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH; véase cap. 22), y hace que dichos péptidos intensifiquen la secreción de glucocorticoides. Entre las causas del síndrome que depende de ACTH se encuentran los tumores de la adenohipófisis y de otros órganos, que secretan dicha hormona, casi siempre los pulmones, que secretan hormonas,

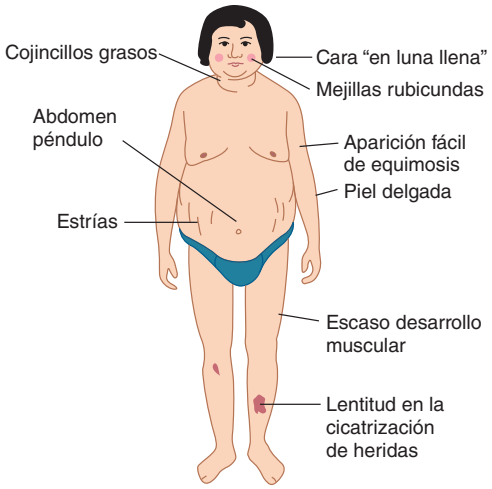


FIGURA 20-13 Signos típicos del síndrome de Cushing.
(Reproducido con autorización de Forsham PH, Di Raimondo VC: *Traumatic Medicine and Surgery for the Attorney,* Butterworth, 1960.)

como la ACTH (síndrome de ACTH (ectópica) o la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El síndrome de Cushing originado por tumores adenohipofisiarios suele llamarse **enfermedad de Cushing,** porque tales tumores fueron la causa de los casos descritos por Cushing. Sin embargo, es desorientador calificar la enfermedad de Cushing como un subtipo del síndrome homónimo y tal diferenciación solo tiene algún valor histórico.

Los sujetos con el síndrome de Cushing muestran depleción de proteínas como resultado de la catabolia excesiva de ellas. Como consecuencia, la piel y los tejidos subcutáneos están adelgazados y los músculos se encuentran poco desarrollados. Las heridas cicatrizan en forma lenta y las lesiones pequeñas originan derrames y equimosis. El cabello es fino y quebradizo. Muchas personas con el trastorno muestran incremento moderado del vello facial así como acné, pero este último es causado por la secreción aumentada de andrógenos suprarrenales y a menudo acompaña al incremento en la secreción de glucocorticoides.

La grasa corporal se redistribuye de una manera característica. Las extremidades son delgadas, pero la grasa se concentra en la pared abdominal, la cara y la mitad superior del dorso; con lo que aparece la llamada "giba de bisonte o búfalo". La piel fina del abdomen es restirada por los mayores depósitos subcutáneos de grasa, por lo cual los tejidos subdérmicos se rompen y forman **estrías,** surcos notables de color rojizo violáceo. Estas cicatrices se detectan normalmente cuando hay estiramiento rápido de la piel, pero en personas normales pasan inadvertidas y no tienen el color violáceo intenso.

Muchos de los aminoácidos liberados de las proteínas catabolizadas se convierten en glucosa en el hígado; la hiperglucemia resultante y el menor uso de glucosa en la periferia pueden bastar para desencadenar diabetes mellitus resistente a insulina, en particular en personas genéticamente predispuestas a la enfermedad. Con la diabetes, se manifiestan hiperlipemia y cetosis, pero la acidosis no es intensa.

Los glucocorticoides se detectan en cantidades tan grandes en el síndrome de Cushing que pueden ejercer una notable acción mineralocorticoide. La secreción de la desoxicorticoesterona también se eleva en casos causados por hipersecreción de hormona adrenocorticotrópica. La retención de sodio y agua, sumada a la acumulación de grasa en la cara causa la característica facies redondeada y pletórica ("en luna llena") y puede haber depleción de potasio y debilidad. En promedio, 85% de pacientes con síndrome de Cushing es hipertenso y este problema quizá dependa del incremento en la secreción de desoxicorticoesterona y de angiotensinógeno o del efecto directo del glucocorticoide en los vasos sanguíneos (véase cap. 32).

El exceso de glucocorticoides causa disolución de huesos al disminuir la osteogénesis e intensificar la osteoclastia; todo ello ocasiona **osteoporosis,** pérdida de la masa ósea, la cual al final origina colapso del cuerpo de las vértebras y otras fracturas. En el capítulo 21, se describen los mecanismos por los que los glucocorticoides ocasionan tales efectos en huesos.

Los glucocorticoides en cantidad excesiva aceleran los ritmos electroencefalográficos básicos y originan aberraciones psíquicas que van desde apetito voraz, insomnios y euforia, hasta psicosis tóxicas evidentes. Como se destacó, la deficiencia de glucocorticoides también se acompaña de síntomas mentales, pero los ocasionados por el exceso de dichas hormonas son más intensos.

EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIALÉRGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides inhiben la respuesta inflamatoria a las lesiones hísticas; también suprimen las manifestaciones de enfermedad alérgica mediadas por la liberación de histamina por las células cebadas y basófilos. Ambos efectos requieren altas concentraciones de glucocorticoides circulantes y no pueden producirse con la administración de esteroides sin la producción de otras manifestaciones de exceso de glucocorticoides. Además, los compuestos exógenos en grandes dosis inhiben la secreción de ACTH hasta el punto en que si se interrumpe la utilización de ellos, tal vez aparezca insuficiencia suprarrenal grave, la cual a veces llega a un nivel de gran peligro. Sin embargo, por ejemplo, el uso local de estas sustancias por inyección en una articulación inflamada o cerca de un nervio irritado, ocasiona concentración local de tales compuestos, a menudo sin absorción a nivel sistémico suficiente para originar efectos adversos graves.

Las acciones de los glucocorticoides en personas con infecciones bacterianas son impresionantes, pero peligrosas. Por ejemplo, en la neumonía neumocócica o en la tuberculosis activa, aquéllos originan la desaparición de la reacción febril, los efectos tóxicos y los síntomas pulmonares, pero si no se proporcionan antibióticos de manera simultánea, las bacterias se propagan en todo el organismo. Se debe tener en mente que los síntomas son las manifestaciones que denotan la presencia de la enfermedad y si son disimulados por la acción de los glucocorticoides, pueden ocurrir retrasos graves e incluso letales en el diagnóstico e inicio de antimicrobianos.

Antes se señaló la participación del factor nuclear κB en los efectos antiinflamatorios y antialérgicos de los glucocorticoides, punto señalado en el capítulo 3. Una acción más que tienen contra la inflamación local es la inhibición de la fosfolipasa A_2, que disminuye la liberación de ácido araquidónico desde los fosfolípidos hísticos y como consecuencia, se reduce la formación de leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas y prostaciclina (véase cap. 32).

OTROS EFECTOS

Las dosis altas de glucocorticoides inhiben el crecimiento, disminuyen la secreción de hormona del crecimiento (véase cap. 18), inducen la feniletanolamina-*N*-metiltransferasa y disminuyen la secreción de hormona estimulante de tiroides (TSH). En el feto, aceleran la maduración del surfactante pulmonar (véase cap. 34).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE GLUCOCORTICOIDES

FUNCIÓN DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

La secreción basal de glucocorticoides y el aumento de su producción desencadenado por el estrés, dependen de la ACTH enviada por la adenohipófisis. La angiotensina II también estimula la corteza suprarrenal, pero su acción preferentemente se orienta a la secreción de aldosterona. Dosis altas de otras sustancias naturales, como vasopresina, serotonina y péptido intestinal vasoactivo (VIP), son capaces de estimular directamente las suprarrenales, pero no hay prueba de que dichos fármacos intervengan de algún modo en la regulación fisiológica de la secreción de glucocorticoides.

ASPECTOS QUÍMICOS Y METABOLISMO DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

La ACTH es un polipéptido de una sola cadena con 39 aminoácidos. Su compuesto de origen es la proopiomelanocortina (POMC) en la hipófisis, punto que se expone en el capítulo 18. Los primeros 23 aminoácidos de la cadena casi siempre constituyen el "núcleo" activo de la molécula. La "cola" está compuesta de los aminoácidos 24 a 39; esta estabiliza la molécula y su composición varía muy poco de una especie a otra. Por lo regular, las variedades de ACTH que han sido aisladas son activas en todas las especies, pero en las heterólogas tienen propiedades antigénicas.

La ACTH es inactivada en la sangre *in vitro* con mayor lentitud en comparación con el sujeto *in vivo*; su semivida en la circulación de seres humanos es de alrededor de 10 min. Gran parte de una dosis de dicha hormona inyectada se ubica en los riñones, pero la extirpación de dichos órganos o la evisceración no intensifican en grado apreciable su actividad *in vivo*, y se desconoce el sitio donde es inactivada.

EFECTOS DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA EN LAS SUPRARRENALES

Después de la extirpación de la hipófisis, la síntesis y la producción de glucocorticoides disminuyen en 1 h hasta valores muy bajos, si bien persiste la secreción de cantidades ínfimas de tales hormonas. En lapso muy breve después de inyectar ACTH (en perros, menos de 2 min), aumenta la producción de glucocorticoides. En el caso de haber dosis pequeñas de ACTH, es lineal la relación que priva entre el logaritmo de la dosis y el incremento de la secreción de glucocorticoides. Sin embargo, rápidamente se alcanza la velocidad máxima de secreción de los glucocorticoides y dicho "tope de la producción"

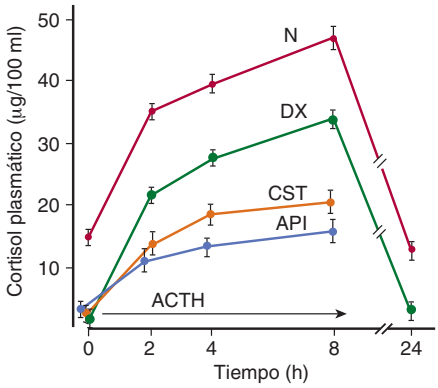


FIGURA 20-14 Pérdida de la reactividad a la ACTH cuando disminuye su secreción en seres humanos. La secuencia de 1 a 24 aminoácidos de ACTH fue administrada en goteo intravenoso en una dosis de 250 µg en un lapso de 8 h; CST, corticoterapia a largo plazo; DX, 0.75 mg de dexametasona cada 8 h por tres días; API, insuficiencia hipofisiaria anterior; N, sujetos normales. (Reproducida con autorización de Kolanowski J, *et al.*: Adrenocortical response upon repeated simulation with corticotropin in patients lacking endogenous corticotropin secretion. Acta Endocrinol [Kbh] 1977;85:595.)

también se observa en seres humanos. En párrafos anteriores se señalan los efectos de la ACTH en la morfología de las suprarrenales y el mecanismo por el cual intensifica la secreción de esteroides.

REACTIVIDAD DE SUPRARRENALES

La ACTH, además de causar incrementos inmediatos en la secreción de glucocorticoides, también intensifica la sensibilidad de las suprarrenales a dosis ulteriores de dicha hormona. En cambio, dosis únicas de aquélla no incrementan la secreción de glucocorticoides en animales con previa extirpación de la hipófisis y, en individuos con hipopituitarismo, se necesitan inyecciones repetidas o venoclisis duraderas de ACTH para restaurar las reacciones suprarrenales normales a tal hormona. Asimismo, la menor reactividad surge con dosis de glucocorticoides que inhiben la secreción de ACTH; la menor reactividad de las suprarrenales a ACTH se detecta a 24 h de la extirpación o la eliminación de la hipófisis, y se intensifica poco a poco con el paso del tiempo **(fig. 20-14)**. Tal fenómeno es notable cuando se atrofian las suprarrenales, pero surge antes de la aparición de cambios visibles en el tamaño o la morfología de dichas glándulas.

RITMO CIRCADIANO

La ACTH es secretada en "ráfagas" irregulares durante el día y el cortisol plasmático tiende a aumentar y disminuir en reacción a las mismas **(fig. 20-15)**. En seres humanos, dichas ráfagas son más frecuentes en las primeras horas de la mañana y en promedio 75% de la producción diaria de cortisol ocurre entre las 4:00 y las 10:00 h. Las "ráfagas" disminuyen de frecuencia por la noche; esta secreción de ACTH con **ritmo diurno (circadiano)** se observa en sujetos con insuficiencia suprarrenal que reciben dosis constantes de glucocorticoides. No proviene del estrés de despertarse y levantarse por la mañana (por más traumático que pudiera ser), porque la mayor secreción de ACTH se detecta antes de que despierte y se levante la persona. Si de modo experimental se prolonga el "día" para que rebase las 24 h, es decir, si se aísla al sujeto y se prolongan sus actividades diarias por más de

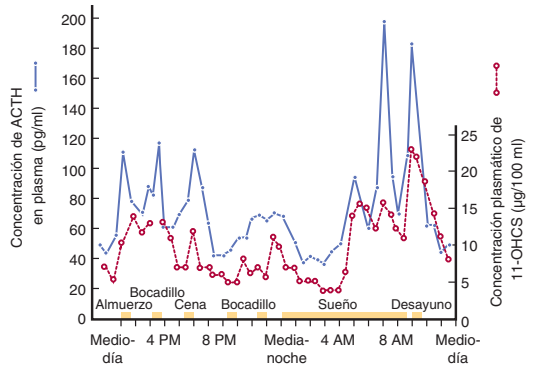


FIGURA 20-15 Fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de ACTH y glucocorticoides durante el día en una joven normal de 16 años de edad. La ACTH se midió por inmunoanálisis y los glucocorticoides, en la forma de 11-oxiesteroides (11-OHCS). Los incrementos mayores de dicha hormona y de glucocorticoides se detectan por la mañana antes de que la persona despierte y se levante. (Reproducida con autorización de Krieger DT, *et al.*: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. J Clin Endocrinol Metab 1971;32:266-284.)

24 h, también se alarga el ciclo suprarrenal, pero el incremento de la secreción de ACTH aún se encuentra durante el sueño. El reloj biológico que controla el ritmo diurno de dicha hormona se halla en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (véase cap. 14).

RESPUESTA AL ESTRÉS

La concentración plasmática de ACTH por la mañana en el ser humano sano y en reposo es de casi 25 pg/ml (5.5 pmol/L). En la **figura 20-16**, se resumen las cifras de ACTH y cortisol en diversas situaciones anómalas. En el estrés intenso, la cantidad de esta hormona secretada rebasa la necesaria para obtener la máxima producción de glucocorticoides. Sin embargo, la exposición duradera a la ACTH en situaciones, como el síndrome por producción ectópica de la hormona, incrementa el valor máximo suprarrenal.

Las elevaciones en la secreción de ACTH para afrontar situaciones de urgencia son mediadas de manera casi exclusiva por la liberación de hormona liberadora de corticotropina proveniente del hipotálamo; dicho polipéptido es generado por neuronas de los núcleos paraventriculares, es secretado en la eminencia media y transportado por los vasos porta-hipofisiarios a la adenohipófisis, sitio donde estimula la secreción de ACTH (véase cap. 18). Si se destruye la eminencia media, se bloquea la secreción incrementada en reacción a diversos tipos de estrés. En los núcleos paraventriculares, convergen vías nerviosas aferentes de varias zonas del encéfalo. Las fibras de los núcleos amigdaloides median las respuestas al estrés emocional y el miedo, la ansiedad y la aprensión hacen que aumente de modo notable la secreción de ACTH. Los impulsos que llegan de los núcleos supraquiasmáticos controlan los ritmos diurnos. Los impulsos que ascienden desde el hipotálamo a través de las vías nociceptivas y de la formación reticular activan la mayor secreción de ACTH en reacción a lesiones (fig. 20-16). Los barorreceptores generan estímulos inhibidores a través del núcleo del haz solitario.

RETROALIMENTACIÓN POR GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides libres inhiben la secreción de ACTH; el grado de anulación funcional de la hipófisis es proporcional al nivel de dichas hormonas circulantes. El efecto inhibidor se ejerce en los ámbitos hipofisiario e hipotalámico. La inhibición depende principalmente de la acción en el DNA y el nivel máximo de la misma tarda algunas horas en manifestarse, aunque también se observa una "retroalimentación más rápida". La actividad inhibidora de la ACTH de diversos corticoesteroides corresponde a su potencia hormonal. La disminución en las concentraciones de glucocorticoides con el sujeto en reposo estimula la secreción de dicha hormona; en la insuficiencia suprarrenal crónica, aumenta de modo extraordinario la rapidez de la síntesis y la secreción de la ACTH.

Por lo comentado, la rapidez y la magnitud de la secreción de dicha hormona dependen de dos fuerzas antagónicas: la suma de los estímulos nerviosos y quizá de otro tipo, que convergen a través del hipotálamo para intensificar la secreción de ACTH, así como la magnitud de la acción "frenante" de los glucocorticoides en la secreción de ACTH, lo cual es proporcional a su concentración en la sangre circulante **(fig. 20-17)**.

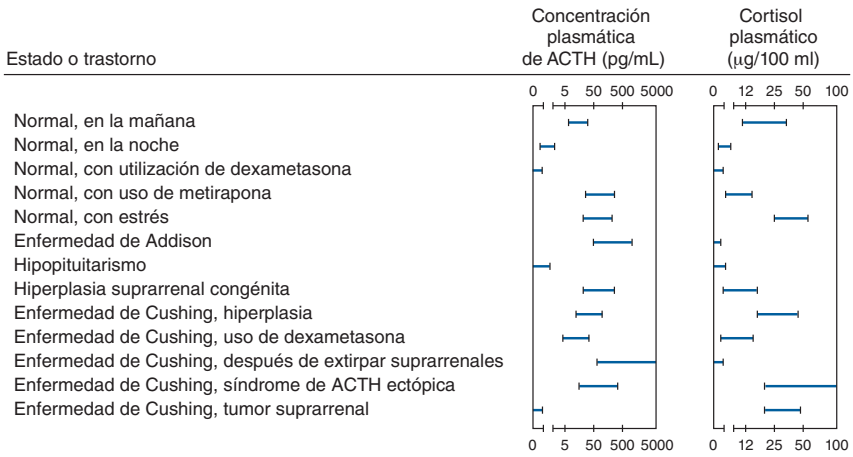


FIGURA 20-16 Concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol en diversas situaciones normales y clínicas. (Reproducido con autorización de William RH [editor]: *Textbook of Endocrinology*, 5th ed. Saunders, 1974.)

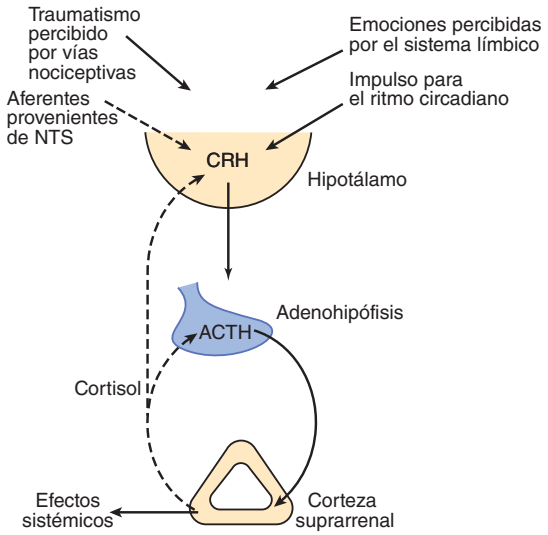


FIGURA 20-17 Control por retroalimentación de la secreción de cortisol y otros glucocorticoides por medio del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Las flechas de guiones señalan los efectos inhibidores y, las continuas, los estimuladores. NTS, núcleo del haz solitario; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CRH, hormona liberadora de corticotropina.

Se debe hacer énfasis en el riesgo por la administración a largo plazo de glucocorticoides con fines antiinflamatorios; además de la atrofia de las suprarrenales y la falta de reactividad luego de la corticoterapia, incluso si la reactividad se restaura por la inyección de ACTH, posiblemente la hipófisis no pueda secretar cantidades normales de esta hormona incluso durante un mes. El origen de la deficiencia tal vez sea la disminución de la síntesis de ACTH. Después de ese lapso, la secreción de esta última aumenta con lentitud hasta llegar a valores supranormales, los cuales, a su vez, estimulan a las suprarrenales, elevan la producción de glucocorticoides, y la inhibición retroalimentaria poco a poco disminuirá las concentraciones altas de ACTH hasta normalizarlas **(fig. 20-18)**. Es posible evitar las complicaciones de interrumpir de manera repentina la corticoterapia, con la disminución paulatina de las dosis de los fármacos en un lapso prolongado.

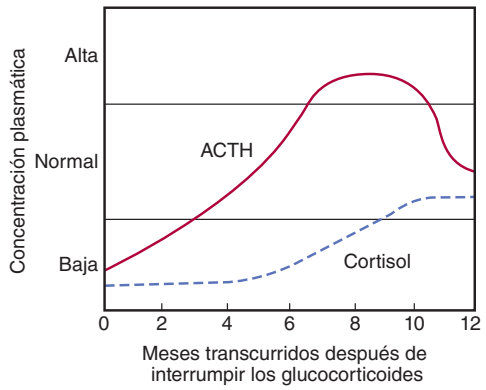


FIGURA 20-18 Perfil de la ACTH plasmática y concentraciones de cortisol en pacientes que se recuperan del tratamiento con altas dosis de glucocorticoides, diario por largo tiempo. (Cortesía de R Ney.)

EFECTOS DE LOS MINERALOCORTICOIDES

ACCIONES

La aldosterona y otros esteroides con actividad mineralocorticoide intensifican la resorción de sodio a partir de la orina, el sudor, la saliva y el contenido del colon. Sobre tal base, los mineralocorticoides originan la retención de sodio en el líquido extracelular, lo cual causa su expansión. En los riñones, dichas hormonas actúan de modo predominante en las **células principales (células P)** de los conductos recolectores (véase cap. 37). Bajo la influencia de la aldosterona, hay intercambio de potasio y del ion hidrógeno en los túbulos renales, por sodio, con lo cual se expulsa potasio por la orina **(fig. 20-19)** y esto aumenta su acidez.

MECANISMO DE ACCIÓN

La aldosterona, a semejanza de otros esteroides, se une a un receptor citoplásmico y el complejo receptor/hormona se desplaza al núcleo, en el cual altera la transcripción de los mRNA; ello a su vez, incrementa la producción de proteínas que alteran la función celular. Las proteínas estimuladas por la aldosterona tienen dos efectos: uno rápido, que aumenta la actividad de los conductos epiteliales de sodio (ENaC), al aumentar la inserción de ellos en la membrana celular a partir del fondo común citoplásmico; y otra más lenta, que intensifica la síntesis de dichos conductos. Entre los genes activados por la aldosterona, está el que corresponde a la **cinasa sérica y regulada por glucocorticoides (sgk),** una proteína de serina-treonina cinasa. El gen de dicha cinasa es de respuesta temprana y esta intensifica la actividad de los conductos epiteliales de sodio. La

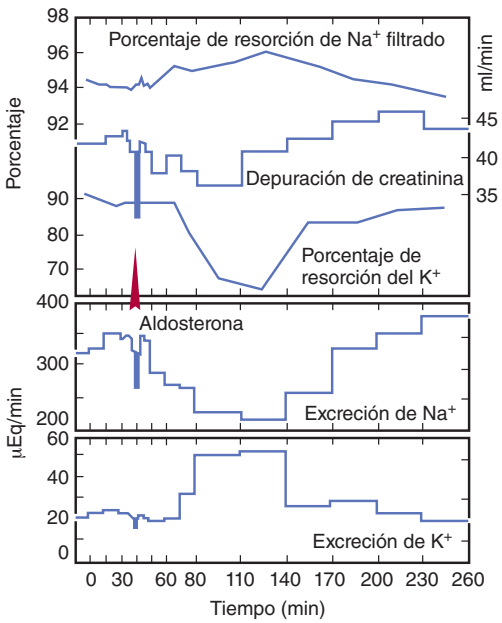


FIGURA 20-19 Efecto de una sola dosis de 5 µg de aldosterona inyectada en la aorta, en la excreción de electrólitos en un perro sin suprarrenales. A la derecha, se incluye la escala de depuración de creatinina.

aldosterona también incrementa los mRNA en las tres subunidades que integran tales conductos. El hecho de que la cinasa sérica y regulada por glucocorticoides sea activada por glucocorticoides y aldosterona, no constituye un problema porque los primeros quedan inactivados en los sitios del receptor de mineralocorticoides. Sin embargo, la aldosterona activa los genes de otras proteínas además de las sgk y los ENaC, e inhibe otros más. Por tal razón, no se ha dilucidado el mecanismo exacto por el cual las proteínas inducidas por aldosterona incrementan la resorción de sodio.

Se han acumulado datos en cuanto a que la aldosterona también se fija a la membrana celular y por una acción rápida no genómica, intensifica la actividad de los intercambiadores de sodio y potasio de la membrana. Esto aumenta el sodio intracelular y propicia la participación de un segundo mensajero, tal vez trifosfato de inositol (IP_3). En cualquier caso, el principal efecto de la aldosterona en el transporte de sodio necesita 10 a 30 min para manifestarse y alcanzar su máximo incluso después (fig. 20-19), lo cual denota que depende de la síntesis y las nuevas proteínas por un mecanismo genómico.

RELACIÓN DE LOS RECEPTORES DE MINERALOCORTICOIDES CON LOS GLUCOCORTICOIDES

Un dato desconcertante es que *in vitro*, el receptor de mineralocorticoides tiene una afinidad mucho mayor por los glucocorticoides en comparación con los propios receptores de estos últimos, y estos se encuentran presentes en grandes cantidades *in vivo*. Tal hecho plantea la duda de por qué los glucocorticoides no se unen a los receptores de mineralocorticoides en los riñones y otros sitios, y causan efectos mineralocorticoides. Por lo menos en parte, la solución es que los riñones y otros tejidos sensibles a mineralocorticoides también contienen la enzima **de 11β hidroxiesteroide deshidrogenasa (tipo 2).** Dicha enzima deja intacta la aldosterona, pero convierte el cortisol en cortisona (fig. 20-11), y la corticoesterona en su derivado 11-oxi; este último no se fija al receptor (recuadro clínico 20-3).

OTROS ESTEROIDES QUE MODIFICAN LA EXCRECIÓN DE SODIO

La aldosterona es el principal mineralocorticoide secretado por las suprarrenales, si bien la corticoesterona es secretada en grado suficiente para poseer un pequeño efecto mineralocorticoide (cuadros 20-1 y 20-2). La desoxicorticoesterona, secretada en cantidades apreciables solo en situaciones anómalas posee en promedio 3% de la actividad de la aldosterona. Cantidades grandes de progesterona y otros esteroides ocasionan natriuresis, pero son escasos los datos de que interviene normalmente en el control de la excreción de sodio.

EFECTO DE LA SUPRARRENALECTOMÍA

En la insuficiencia suprarrenal se pierde sodio por la orina, se retiene potasio, el cual aumenta en el plasma. Si la insuficiencia evoluciona a muy breve plazo, la cantidad perdida de sodio desde el líquido extracelular rebasa la excretada por la orina, esto indica que dicho ion debe entrar a las células. Si se halla intacta la neurohipófisis, la pérdida de sodio excede la del agua y disminuye la concentración de este ion en plasma (cuadro 20-5). Sin embargo, también se reduce el volumen plasmático, con lo cual surgen hipotensión, insuficiencia circulatoria y al final, estado de choque letal. Los cambios anteriores se evitan en alguna medida al aumentar la ingestión de cloruro de sodio con los alimentos. Las ratas sobreviven por lapso indefinido si reciben cantidades adicionales de la sal de mesa solamente, pero en perros y muchos seres humanos la cantidad de sal complementaria necesaria es tan grande que es casi imposible evitar el colapso y la muerte finales, salvo que también se proporcionen mineralocorticoides (recuadro clínico 20-4).

RECUADRO CLÍNICO 20-3

Exceso aparente de mineralocorticoides

En caso de inhibición o ausencia de la 11β dihidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, el cortisol ejerce notables efectos mineralocorticoides. El síndrome resultante ha sido denominado **exceso aparente de mineralocorticoides** (**AME**)**.** Los individuos con tal trastorno muestran un cuadro clínico de hiperaldosteronismo, porque el cortisol actúa en sus receptores de mineralocorticoides, y en el plasma son bajas su concentración de aldosterona y la actividad de renina. El trastorno puede depender de la ausencia congénita de la enzima.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El consumo duradero de regaliz también produce aumento de la presión arterial. Fuera de Estados Unidos, este último contiene ácido glicirretinoico, que inhibe la dihidroxiesteroide 11β deshidrogenasa tipo 2 y si la persona consume grandes cantidades de ese producto, muestra incremento en la absorción de sodio activada por los receptores de mineralocorticoides, en la cual interviene la actividad de los conductos epiteliales de sodio, en el conducto recolector de los riñones y tal vez aumente la presión arterial.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA

ESTÍMULOS

Las principales situaciones y los trastornos que intensifican la secreción de aldosterona se incluyen en el cuadro 20-6; algunos de ellos también aumentan la secreción de glucocorticoides, en tanto

CUADRO 20-5 Concentraciones típicas de electrólitos en plasma en seres humanos normales y sujetos con enfermedades corticosuprarrenales

	Electrólitos plasmáticos (mEq/L)			
Estado	**Na^+**	**K^+**	**Cl^-**	**HCO_3^-**
Normal	142	4.5	105	25
Insuficiencia suprarrenal	120	6.7	85	25
Hiperaldosteronismo primario	145	2.4	96	41

RECUADRO CLÍNICO 20-4

Efectos secundarios del exceso de mineralocorticoides

Un signo notable del exceso duradero de mineralocorticoides (cuadro 20-5) es la depleción de potasio, por la expulsión crónica de dicho ion por la orina. También en ese líquido se pierden hidrogeniones. Al principio hay retención de sodio, pero aumenta muy poco (si es que ocurre) la concentración plasmática de Na+ porque se retiene agua con los iones osmóticamente activos de sodio. Como consecuencia, se expande el volumen extracelular y se incrementa la presión arterial. Si dicha expansión rebasa un nivel prefijado, se eleva la excreción de sodio a pesar de la acción persistente de los mineralocorticoides en los túbulos renales; este **fenómeno de escape** (**fig. 20-20**) posiblemente dependa de mayor secreción de péptido natriurético auricular (véase cap. 38). Se incrementa la excreción de sodio cuando se expande el volumen extracelular, por lo que los mineralocorticoides no causan edema en sujetos normales y en individuos con hiperaldosteronismo. Sin embargo, tal vez no surja el fenómeno de escape en algunas enfermedades y en tales situaciones, la expansión ininterrumpida del volumen del líquido extracelular culmina en edema (véanse caps. 37 y 38).

otros modifican de manera selectiva la producción de aldosterona. Los principales factores reguladores que participan son ACTH de la hipófisis; renina de los riñones a través de la angiotensina II y el efecto estimulante directo del incremento de la concentración plasmática de potasio, en la corteza suprarrenal.

EFECTO DE LA HORMONA ADRENOCORTICOTRÓPICA

Cuando se suministra por primera vez la ACTH, estimula la producción de aldosterona, glucocorticoides y hormonas sexuales. La cantidad de ACTH necesaria para elevar la generación de aldosterona es un poco mayor comparada con la que estimula la secreción máxima de glucocorticoides (**fig. 20-21**), pero se halla dentro de los límites de la secreción endógena de ACTH. El efecto es transitorio e incluso si la secreción de dicha hormona permanece en cifras altas, en cuestión de uno o dos días disminuye la producción de aldosterona. Por otra parte, permanece alta la creación de la desoxicorticoesterona, un mineralocorticoide. La disminución de la producción de aldosterona depende en parte de la reducción de la secreción de renina como consecuencia de la hipervolemia, pero quizás otros factores aminoren también la conversión de corticoesterona en aldosterona. Después de la eliminación de la hipófisis, la secreción basal de aldosterona es normal. No aparece el aumento generado normalmente por la cirugía y otros tipos de estrés, pero durante algún tiempo no se modifica el aumento originado por la restricción de sodio de los alimentos. Más adelante, la atrofia de la zona glomerular complica el cuadro de hipopituitarismo de larga evolución, lo que tal vez culmine en pérdida de sodio e hipoaldosteronismo.

CUADRO 20-6 Trastornos que incrementan la secreción de aldosterona

También aumentan la secreción de glucocorticoides
Cirugía
Ansiedad
Traumatismo físico
Hemorragia
No se modifica la secreción de glucocorticoides
Mayor ingreso de potasio
Ingreso escaso de sodio
Constricción de la vena cava inferior en el tórax
Posición erecta o bipedestación
Hiperaldosteronismo secundario (en algunos casos de insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis y nefrosis))

En circunstancias normales, proporcionar glucocorticoides no suprime la secreción de aldosterona. No obstante, un síndrome interesante, recientemente descrito ha sido el **aldosteronismo remediable con glucocorticoides (GRA);** se trata de un trastorno autosómico dominante, en el cual deja de ser transitorio el aumento de la secreción de aldosterona generado por ACTH. La hipersecreción de aldosterona y la hipertensión concomitante se corrigen cuando la secreción de ACTH queda suprimida por la utilización de glucocorticoides. Los genes que codifican la aldosterona sintasa y la 11β hidroxilasa son 95% idénticos y están muy cerca en el cromosoma 8. En personas con GRA se advierte un entrecruzamiento desigual, al grado que la región 5′, reguladora del gen 11β hidroxilasa se fusiona con la región codificadora del gen de la aldosterona sintasa. El producto del gen híbrido es una aldosterona sintasa sensible a ACTH.

EFECTOS DE ANGIOTENSINA II Y RENINA

En el organismo, el octapéptido angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I, que es liberada por la acción de la renina en el angiotensinógeno circulante (véase cap. 38). Las inyecciones de angiotensina II estimulan la secreción corticosuprarrenal y en dosis pequeñas, afectan de modo predominante la secreción de aldosterona. Los sitios de acción de la angiotensina II se encuentran al principio y al final de la vía de biosíntesis de esteroides. La acción inicial ocurre en la conversión de colesterol a pregnenolona, y la tardía o final en la conversión de corticoesterona a aldosterona (fig. 20-8). La angiotensina II no incrementa la secreción de desoxicorticoesterona, que es controlada por la ACTH.

La renina es secretada por las células yuxtaglomerulares que rodean a las arteriolas aferentes del riñón en el punto donde entran en los glomérulos (véase cap. 38). La secreción de aldosterona es regulada por medio del sistema de renina-angiotensina mediante un mecanismo de retroalimentación (**fig. 20-22**). La disminución del volumen del líquido extracelular o del volumen intraarterial hace que se produzca un incremento reflejo en la descarga del nervio renal y con ello se reduce la presión arterial renal. Los dos cambios elevan la secreción de renina, y la angiotensina II formada por la acción de esta última aumenta la secreción de aldosterona, hormona que causa retención de sodio y como consecuencia también de agua, lo cual expande el volumen extracelular y anula el estímulo desencadenante de la mayor secreción de renina.

La hemorragia estimula la secreción de ACTH y de renina; a semejanza de ella, la bipediación y la constricción de la vena cava torácica inferior disminuyen la presión arterial intrarrenal. La res-

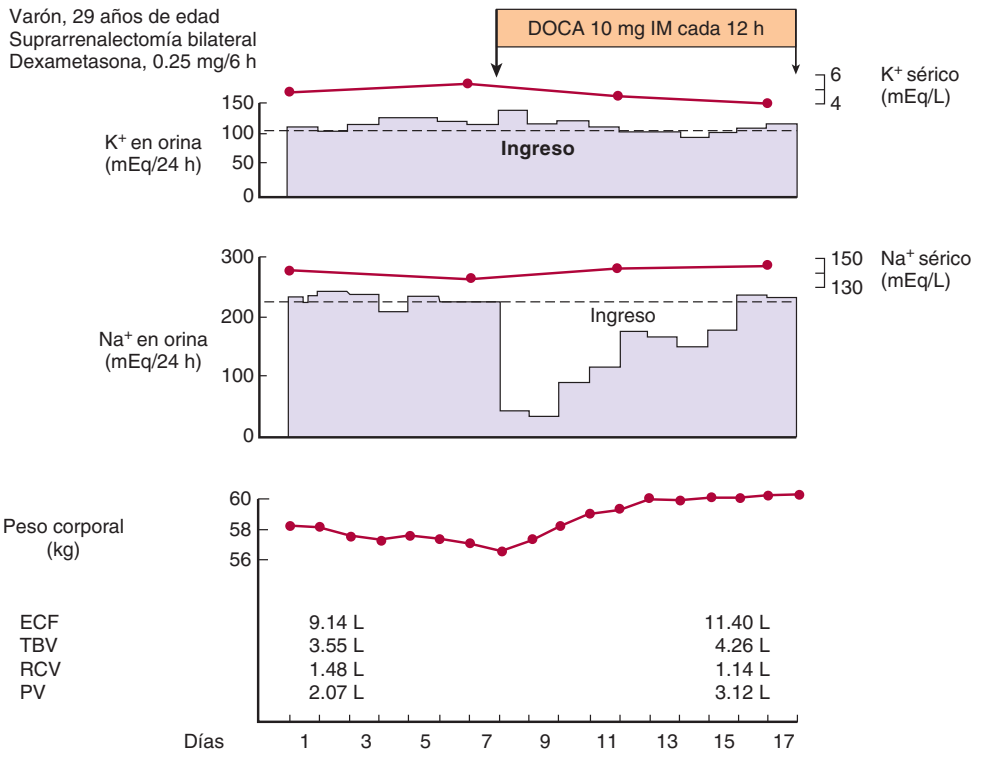


FIGURA 20-20 **"Escape" del efecto de retención de sodio que causa el acetato de desoxicorticoesterona (DOCA) en el paciente sin suprarrenales.** ECF, volumen de líquido extracelular; TBV, volumen sanguíneo total; RCV, valor del hematócrito; PV, volumen plasmático. (Por cortesía de EG Biglieri.)

trición de sodio de los alimentos también aumenta la secreción de aldosterona a través del sistema renina-angiotensina (fig. 20-23). Dicha restricción reduce el volumen extracelular, pero incrementa la secreción de aldosterona y de renina antes de la aparición de cualquier disminución constante de la presión arterial. Por tanto, el aumento inicial de la secreción de renina ocasionado por la restricción de sodio de los alimentos, tal vez proviene de un aumento reflejo en la actividad de los nervios renales. El incremento de la angiotensina II circulante causado por la depleción de sodio eleva el número de receptores de dicha sustancia en la corteza suprarrenal y en consecuencia, aumenta la respuesta a ella, en tanto disminuye el número de sus receptores en los vasos sanguíneos.

ELECTRÓLITOS Y OTROS FACTORES

La disminución aguda plasmática de sodio a tasas cercanas a 20 mEq/L estimula la secreción de aldosterona, pero son inusuales los cambios de tal magnitud. Sin embargo, se necesita que aumente solo 1 mEq/L la concentración de potasio en plasma para estimular la secreción de aldosterona, e incrementos transitorios de esa

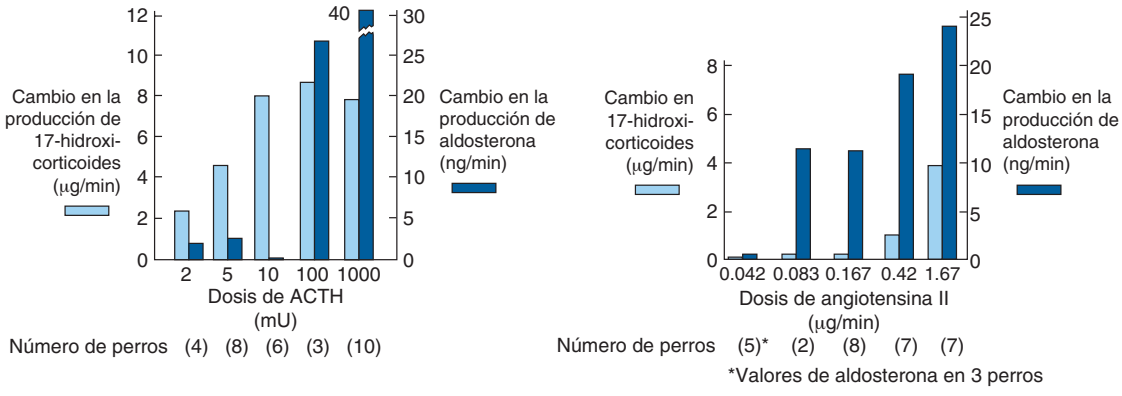


FIGURA 20-21 **Cambios en la producción de esteroides en sangre venosa de suprarrenales, producidos por la ACTH en perros sin riñones ni hipófisis.**

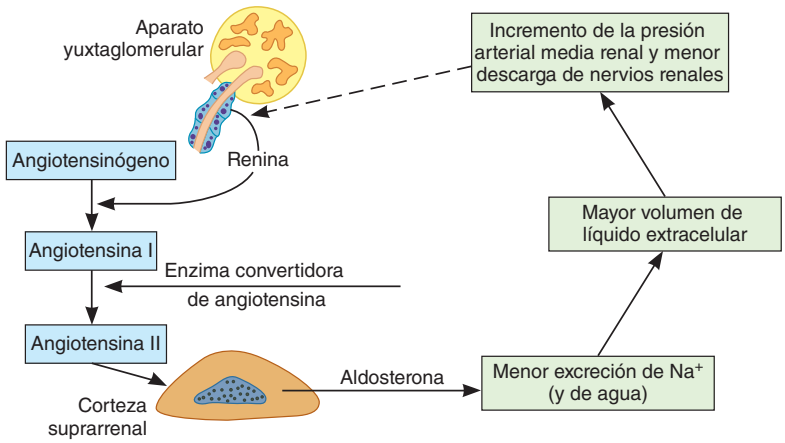


FIGURA 20-22 Mecanismo de retroalimentación que regula la secreción de aldosterona. Las flechas de guiones indican inhibición.

magnitud pueden observarse después de una comida, en particular si es abundante en potasio. A semejanza de la angiotensina II, el potasio estimula la conversión de colesterol en pregnenolona y la de desoxicorticoesterona en aldosterona. Al parecer, aquél actúa por medio de despolarización de la célula, lo cual abre los conductos de calcio regulados por voltaje y con ello penetra mayor cantidad de este ion a la célula. La sensibilidad de la zona glomerular a la angiotensina II y por ende a una dieta hiposódica, disminuye con el consumo de alimentos con poco potasio.

En individuos normales, las concentraciones de aldosterona plasmática aumentan durante las horas del día en que el sujeto realiza actividades en posición erecta (bipediación); dicho incremento proviene de la disminución en la rapidez de eliminación de aldosterona desde la circulación, por acción del hígado, y el aumento en la secreción de dicha hormona por la elevación de la secreción de renina con la postura. Los individuos que reposan en cama de modo permanente muestran un ritmo circadiano de secreción de aldosterona y de renina, y las concentraciones más altas se observan en las primeras horas de la mañana antes que la persona despierte y se levante. El péptido natriurético auricular (ANP) inhibe la secreción de renina y disminuye la reactividad de la zona glomerular a la angiotensina II (véase cap. 38). Los mecanismos por los cuales la ACTH, la angiotensina II y el potasio estimulan la secreción de aldosterona se resumen en el **cuadro 20-7**.

IMPORTANCIA DE LOS MINERALOCORTICOIDES EN LA REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO DE SAL

La variación en la secreción de aldosterona es uno de los muchos factores que afectan la excreción de sodio. Otros de gran importancia incluyen la filtración glomerular, el valor del péptido natriurético auricular, la presencia o la ausencia de la diuresis osmótica y los cambios en la resorción tubular de sodio, que sea independiente de la aldosterona. Es indispensable algún tiempo para que esta última actúe. Cuando la persona pasa del decúbito a la posición erecta, o bipedestación, aumenta la secreción de aldosterona y en la orina se retiene sodio. Sin embargo, la disminución de la excreción de sodio se produce con enorme rapidez como para ser explicada únicamente por la mayor secreción de aldosterona. La función principal del mecanismo secretor de aldosterona es la conservación del volumen intravascular, pero constituye solo uno de los mecanismos homeostáticos participantes.

RESUMEN DE LOS EFECTOS DE LA HIPERFUNCIÓN Y LA HIPOFUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL EN SERES HUMANOS

Un modo adecuado de sintetizar las acciones múltiples y complejas de dichos esteroides es recapitular las manifestaciones del exceso y de la deficiencia de las hormonas corticosuprarrenales en seres humanos. Surge algún síndrome clínico característico con la secreción excesiva de cada uno de los tipos de hormonas.

La secreción excesiva de andrógenos causa masculinización (**síndrome genitosuprarrenal**), así como seudopubertad precoz o seudohermafroditismo de la mujer.

La secreción excesiva de glucocorticoides ocasiona que la persona tenga "cara de luna llena", su piel parezca hiperémica y haya obesidad del tronco, estrías violáceas en el abdomen, hipertensión, osteoporosis, depleción de proteínas, anomalías psíquicas y por último, diabetes mellitus (**síndrome de Cushing**). La secreción excesiva de mineralocorticoides culmina en depleción de potasio y en retención de sodio, casi siempre sin edema, pero con debilidad, hipertensión, tetania, poliuria y alcalosis hipopotasémica (**hiperaldosteronismo**); el cuadro clínico anterior quizá se deba a enfermedad primaria de las suprarrenales (**hiperaldosteronismo primario; síndrome de Conn**), como en el caso de un adenoma de la zona glomerular, hiperplasia de una o ambas suprarrenales, carcinoma de dichas glándulas o aldosteronismo curable con glucocorticoides. En sujetos con hiperaldosteronismo primario, se reduce la secreción de renina. El **hiperaldosteronismo secundario** con mayor actividad de renina plasmática es causado por cirrosis, insuficiencia cardiaca y nefrosis. También aparece mayor secreción de renina en personas con la modalidad natriopénica del síndrome genitosuprarrenal (véase antes), porque su volumen extracelular es bajo. En individuos

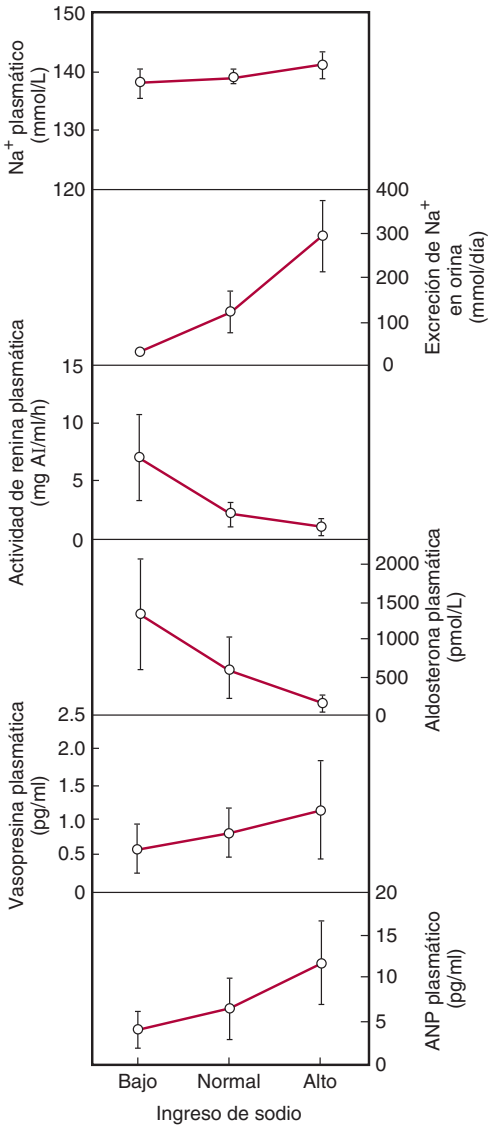


FIGURA 20-23 Efecto de dietas hiposódicas, normales e hipersódicas en el metabolismo de sodio y en la actividad de renina plasmática, aldosterona, vasopresina y ANP en humanos normales. (Reproducida con autorización de Sagnella GA, *et al.*: Plasma atrial natriuretic peptide: its relationship to changes in sodium in-take, plasma renin activity, and aldosterone in man, Clin Sci 1987;72-25.)

CUADRO 20-7 Segundos mensajeros que participan en la regulación de la secreción de aldosterona

Secretagogo	Mediador intracelular
Hormona adrenocorticotrópica	AMP cíclico, proteína cinasa A
Angiotensina II	Diacilglicerol, proteína cinasa C
Potasio	Calcio, a través de los conductos de calcio regulados por voltaje

AMP, monofosfato de adenosina.

con mayor secreción de renina por constricción de la arteria renal, se incrementa la secreción de aldosterona; en aquéllos sin aumento de la secreción de renina, la secreción de aldosterona es normal. En el capítulo 32, se expone la relación de la aldosterona con la hipertensión.

La **insuficiencia suprarrenal primaria** originada por cuadros patológicos que destruyen la corteza suprarrenal, es la **enfermedad de Addison.** Dicho trastorno constituía una complicación relativamente frecuente de la tuberculosis, pero hoy en día es causada por la inflamación autoinmunitaria de las suprarrenales. Las personas adelgazan, se cansan y muestran hipotensión crónica. El corazón se empequeñece, tal vez porque la hipotensión disminuye el trabajo de dicha víscera. Al final, presentan hipotensión profunda y choque (**crisis addisoniana**); esta se debe no solo a la deficiencia de mineralocorticoides, sino también a la de glucocorticoides. El ayuno causa hipoglucemia letal y cualquier estrés causa colapso. El organismo retiene agua y siempre existe el peligro de intoxicación hídrica. Aumentan las concentraciones de ACTH circulante. El "bronceado" difuso de la piel y la hiperpigmentación zonal característica de la deficiencia crónica de glucocorticoides, provienen, por lo menos en parte, de la actividad de la hormona estimulante de melanocitos (MSH), propia de la ACTH en sangre. Es frecuente advertir hiperpigmentación de pliegues cutáneos en las manos y las encías. En mujeres surgen anomalías menstruales pequeñas, pero la deficiencia de hormonas sexuales suprarrenales casi siempre tiene escaso efecto en presencia de testículos u ovarios normales.

La **insuficiencia suprarrenal secundaria** es causada por enfermedades hipofisiarias que disminuyen la secreción de ACTH; la **insuficiencia terciaria** proviene de trastornos hipotalámicos que alteran la secreción de hormona liberadora de corticotropina; son menos intensas que la insuficiencia primaria, porque hay menor afección del metabolismo de electrólitos. Además, no hay hiperpigmentación porque en los dos cuadros clínicos la ACTH plasmática se halla en concentración baja y no alta.

En personas con nefropatías y disminución de la concentración circulante de renina (**hipoaldosteronismo hiporreninémico**), se han notificado casos de deficiencia aislada de aldosterona. Además, surge **seudohipoaldosteronismo** cuando hay resistencia a la acción de dicha hormona. Los sujetos con tales síndromes muestran hiperpotasemia notable, pérdida de sal e hipotensión y al final quizá manifiesten acidosis metabólica.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La glándula suprarrenal consiste en una médula que secreta dopamina y las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, así como una corteza secretora de hormonas esteroides.
- La noradrenalina y la adrenalina actúan en dos clases de receptores, los adrenérgicos α y β y ejercen efectos metabólicos que incluyen glucogenólisis hepática y en músculo estriado, movilización de ácidos grasos libres, aumento de la concentración de lactato en plasma y estimulación del metabolismo.
- Las hormonas de la corteza suprarrenal derivan del colesterol e incluyen el mineralocorticoide aldosterona, los glucocorticoides cortisol y corticoesterona, y los andrógenos dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona.
- Los andrógenos son las hormonas con efectos masculinizantes y estimulan el anabolismo proteínico y el crecimiento. El andrógeno

suprarrenal androstenediona es convertido en testosterona y en estrógenos (aromatizado), en la grasa y otros tejidos periféricos. Constituye una fuente importante de estrógenos en varones y en posmenopáusicas.

- La aldosterona, hormona mineralocorticoide, tiene efectos en la excreción de sodio y potasio; los glucocorticoides modifican el metabolismo de la glucosa y las proteínas.
- La secreción de glucocorticoides depende de la ACTH secretada por la adenohipófisis y su nivel aumenta en situación de estrés. La angiotensina II eleva la secreción de aldosterona.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MULTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. De las afirmaciones siguientes: ¿cuál es producida solo por *grandes cantidades* de glucocorticoides?
   A. Respuesta normal de los depósitos de grasa a la noradrenalina
   B. Conservación de la reactividad vascular normal
   C. Mayor excreción de la carga hídrica
   D. Inhibición de la respuesta inflamatoria
   E. Inhibición de la secreción de ACTH.
2. De los pares de afirmaciones siguientes: ¿cuáles son *incorrectas*?
   A. Gluconeogénesis: cortisol
   B. Movilización de ácidos grasos libres: dehidroepiandrosterona
   C. Glucogenólisis muscular: adrenalina
   D. Caliuresis: aldosterona
   E. Glucogénesis hepática: insulina.
3. De las hormonas siguientes: ¿cuál tiene la semivida plasmática más breve?
   A. Corticoesterona
   B. Renina
   C. Dehidroepiandrosterona
   D. Aldosterona
   E. Noradrenalina.
4. De los compuestos siguientes, a igual molalidad: ¿cuál tiene el mayor efecto en la excreción de sodio?
   A. Progesterona
   B. Cortisol
   C. Vasopresina
   D. Aldosterona
   E. Dehidroepiandrosterona.
5. De los siguientes compuestos, a igual molalidad: ¿cuál tiene el mayor efecto en la osmolalidad plasmática?
   A. Progesterona
   B. Cortisol
   C. Vasopresina
   D. Aldosterona
   E. Dehidroepiandrosterona.
6. De los compuestos siguientes: ¿cuál muestra la *menor* alteración en su secreción, por disminución del volumen del líquido extracelular?
   A. Hormona liberadora de corticotropina
   B. Arginina vasopresina
   C. Dehidroepiandrosterona
   D. Estrógenos
   E. Aldosterona.
7. Un varón joven acude al médico por primera vez y tiene una presión arterial de 175/110 mmHg. Se detecta alta la concentración de aldosterona circulante, pero la de cortisol es baja. El suministro de glucocorticoides disminuye la concentración de aldosterona circulante y con ello, la presión arterial, a 140/85 mmHg. Probablemente exista alguna alteración en:
   A. 17α Hidroxilasa
   B. 21β Hidroxilasa
   C. 3β Hidroxiesteroide deshidrogenasa
   D. aldosterona sintasa
   E. colesterol desmolasa.
8. Una mujer de 32 años de edad acude por primera vez al médico y tiene una presión arterial de 155/96 mmHg. Al ser interrogada admite consumir con agrado el regaliz, por lo menos tres veces a la semana. Probablemente sea bajo su nivel de:
   A. actividad de 11β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2
   B. hormona adrenocorticotrópica
   C. actividad de 11β hidroxilasa
   D. glucuronil transferasa
   E. noradrenalina.
9. Además de actuar en las células, la aldosterona tiene otras funciones, como:
   A. incrementar el transporte de los conductos epiteliales de sodio del citoplasma a la membrana celular
   B. no actuar en la membrana celular
   C. unirse al receptor en el núcleo
   D. poder activar la proteína del choque calórico
   E. unirse también a receptores de glucocorticoides.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Goldstein JL, Brown MS: The cholesterol quartet. Science 2001;292:1510.

Goodman HM (editor): *Handbook of Physiology,* Section 7: *The Endocrine System*. Oxford University Press, 2000.

Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, *et al*. (editors). *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Saunders, 2003.

Stocco DM: A review of the characteristics of the protein required for the acute regulation of steroid hormone biosynthesis: The case for the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein. Proc Soc Exp Biol Med 1998;217:123.

White PC: Disorders of aldosterone biosynthesis and action. N Engl J Med 1994;331:250.

CAPÍTULO 21

Control hormonal del metabolismo de calcio y fosfatos y fisiología ósea

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Entender la importancia de conservar la homeostasia de las concentraciones corporales de calcio y fosfato y la forma en que se logra tal objetivo.
- Describir los "fondos comunes" de calcio, las tasas de recambio y los órganos que intervienen básicamente para regular el desplazamiento de calcio entre sus sitios de reserva.
- Definir los mecanismos de absorción y excreción de calcio y fosfatos.
- Identificar las hormonas principales y otros factores que regulan la homeostasis de calcio y fosfatos, sus sitios de síntesis y los tejidos en que se manifiestan sus efectos.
- Definir la anatomía básica de los huesos.
- Identificar las células y las funciones que desempeñan en la formación y la resorción óseas.

INTRODUCCIÓN

El calcio es una molécula esencial para el envío de señales intracelulares y también desempeña otras funciones fuera de las células; por tales razones, es de importancia decisiva el control de sus concentraciones en el organismo. Los componentes del sistema que conservan la homeostasis de este ion incluyen tipos celulares que perciben cambios en la concentración extracelular del mismo y que liberan hormonas que lo regulan, así como los tejidos en los cuales se manifestarán sus efectos como los riñones, los huesos y los intestinos, los cuales reaccionan por medio de cambios en la movilización, excreción o captación de calcio. La regulación del metabolismo del calcio depende fundamentalmente de tres hormonas. La **hormona paratiroidea (PTH)** es secretada por las glándulas paratiroideas y tiene como acción principal movilizar calcio del hueso y aumentar la excreción de fosfatos por la orina. El **1,25-dihidroxicolecalciferol** es una hormona esteroide formada a partir de la vitamina D por hidroxilaciones sucesivas en el hígado y los riñones. Su acción principal es incrementar la absorción de calcio en el intestino. La **calcitonina**, hormona hipocalcemiante que en los mamíferos es secretada más bien por células de la glándula tiroidea, inhibe la resorción ósea. Al parecer, la participación de la calcitonina es relativamente pequeña, pero es probable que las tres hormonas actúen de manera concertada para conservar la constancia de la calcemia en los líquidos corporales. De modo correspondiente, la homeostasis de fosfatos es de gran importancia en las funciones corporales normales, en particular su inclusión en el trifosfato de adenosina (ATP), su acción como amortiguadores biológicos y su intervención como modificadores de las funciones de las proteínas. Muchos de los sistemas que regulan la homeostasis del calcio contribuyen también a la de los fosfatos, a veces de manera recíproca, situación que se revisa en este capítulo.

METABOLISMO DE CALCIO Y FÓSFORO

CALCIO

El organismo de un adulto joven contiene, en promedio, 1 100 g (27.5 mol) de calcio del cual 99% se encuentra en el esqueleto. Una parte del calcio plasmático, cuya concentración normal es cercana a 10 mg/100 ml (5 meq/L, 2.5 mmol/L) está fijado a proteínas y, la otra parte, se halla en forma difusible (cuadro 21-1). En el capítulo 2 se expone la distribución del calcio en el interior de las células y la participación que tiene como molécula de segundo mensajero.

Precisamente el calcio ionizado (Ca^{2+}) libre en los líquidos corporales, desempeña una función vital de segundo mensajero, y es

CUADRO 21-1 Distribución (mg/100 ml) del calcio en el plasma humano normal

Calcio total difusible		**5.36**
Ionizado (Ca^{2+})	4.72	
En complejo con HCO_3^-, citrato, etc.	0.64	
Calcio total no difusible (fijado a proteína)		**4.64**
Fijado a albúmina	3.68	
Fijado a globulina	0.96	
Calcio plasmático total		**10.00**

necesario para la coagulación de la sangre, contracción muscular y la función de los nervios. La disminución del calcio extracelular ejerce un efecto excitador neto en células nerviosas y musculares *in vivo* (véanse caps. 4 y 5); el resultado es la **tetania hipocalcémica**, que se caracteriza por espasmos extensos del músculo estriado, que comprende en particular aquéllos de las extremidades y la laringe. El laringoespasmo puede ser tan intenso que obstruya las vías respiratorias y cause asfixia letal. El calcio también interviene de manera imprescindible en la coagulación de la sangre (véase cap. 31), pero *in vivo* podría ocurrir tetania letal si disminuyeran sus concentraciones al grado de que esa reacción no se produjera.

El grado de fijación de calcio por parte de proteínas plasmáticas es proporcional a la concentración plasmática de las mismas; por tal razón, es importante conocer dicha concentración cuando se valore el calcio plasmático total. Otros electrólitos y el pH también participan en la concentración de calcio libre. Por ejemplo, aparecen manifestaciones de tetania con concentraciones de calcio total más altas, si la persona muestra hiperventilación y entonces ocurre incremento del pH plasmático. Cuando el pH es alto, hay mayor ionización de las proteínas plasmáticas, por lo que se cuenta con más aniones proteínicos que se unen al calcio.

El calcio óseo se encuentra de dos formas: como "reservorio" de intercambio fácil y como depósito común de mayor magnitud del mineral estable cuyo intercambio es lento. El calcio en los huesos es modificado por dos sistemas homeostáticos que interactúan, pero independientes. Uno de ellos regula el calcio plasmático e interviene en el desplazamiento de alrededor de 500 mmol de calcio al día, que salen y entran del reservorio de intercambio fácil en los huesos **(fig. 21-1)**. El otro sistema abarca la remodelación ósea, por la interacción constante de la resorción y el depósito de hueso (véase el párrafo siguiente). Sin embargo, el intercambio del ion entre el plasma y el depósito común estable es solo de casi 7.5 mmol/día.

El calcio es transportado a través del borde "en cepillo" de las células epiteliales del intestino, por medio de conductos conocidos como potenciales transitorios de receptor de tipo 6 vanilloide (TRPV6), y se fija a una proteína intracelular conocida como calbindina-D_{9k}; esta tiene como función secuestrar el calcio absorbido para no alterar los procesos de señalización epitelial en los cuales participa dicho ion. De ese modo, el calcio que se absorbe llega a la membrana basolateral de la célula epitelial, de donde este es transportado por la corriente sanguínea por intervención de un intercambiador de Na^+/Ca^{2+} (NCX1) o ATPasa que depende de Ca^{2+}. Sin embargo, hay que destacar que estudios recientes señalan que persiste captación intestinal moderada de calcio incluso en ausencia de TRPV6 y de calbindina-D_{9k}, lo cual sugiere que posiblemente en dicho proceso crítico intervienen vías adicionales. El proceso global de transporte es regulado por el 1,25-dihidroxicolecalciferol (véase adelante); aún más, conforme aumenta la captación de calcio, las cifras de esta variante de la vitamina D disminuyen, en reacción a la hipercalcemia.

El calcio plasmático se filtra en los riñones; de este líquido de filtración se reabsorben 98 a 99%. En promedio, 60% de la resorción se produce en los túbulos proximales y el resto en la rama ascendente del asa de Henle y en el túbulo distal. La resorción en este último depende del conducto TRPV5 vinculado con el conducto

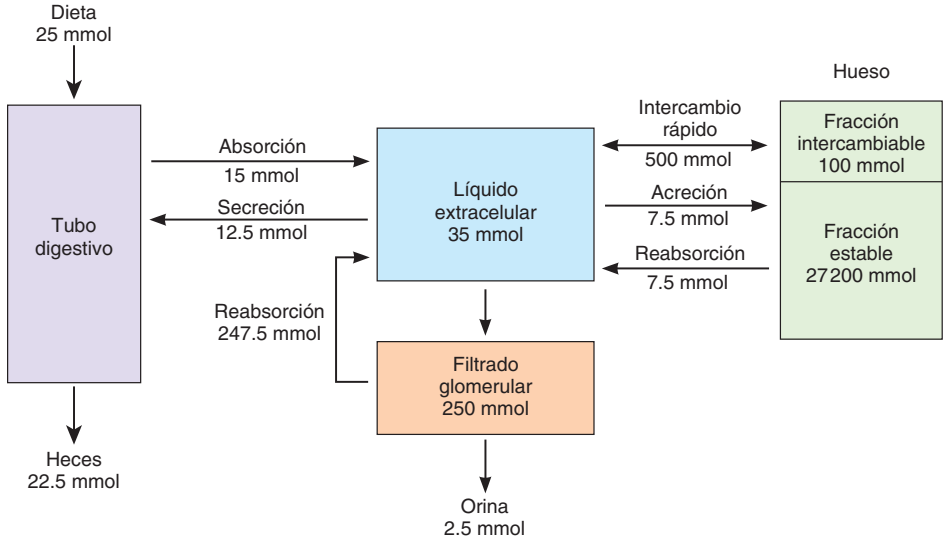


FIGURA 21-1 Metabolismo de calcio en el ser humano adulto. El consumo típico diario de 25 mmol de calcio (1 000 mg) se reparte entre varios compartimientos corporales. ECF, líquido extracelular. Obsérvese que la mayor parte del calcio corporal está en los huesos en un fondo común que se puede intercambiar solo lentamente con el presente en el líquido extracelular (ECF).

TRPV6 expuesto, y cuya expresión es controlada por la hormona paratiroidea.

FÓSFORO

El fosfato se encuentra en el ATP, el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), el 2,3-difosfoglicerato, muchas proteínas y otros compuestos vitales en el cuerpo. La fosforilación y la desfosforilación de proteínas intervienen en la regulación de la función celular (véase cap. 2); por ello, no es de sorprender, a semejanza del calcio, la presencia de una regulación muy precisa en el metabolismo de los fosfatos. El fósforo total en el organismo es de 500 a 800 g (16.1 a 25.8 mol), de esa cantidad 85 a 90% se encuentra en los huesos. El fósforo total en plasma comprende alrededor de 12 mg/100 ml; de este, 66% se localiza en compuestos orgánicos y el resto es fósforo inorgánico (Pi), más bien como PO_4^{3-}, HPO_4^{2-} y $H_2PO_4^-$. La cantidad de fósforo que entra normalmente a los huesos es de casi 3 mg/kg/día (97 μmol), y sale una cantidad equivalente por medio de la resorción.

El fósforo inorgánico en el plasma se filtra en los glomérulos; de la porción filtrada se reabsorbe 85 a 90%. Gran parte de la reabsorción se hace por transporte activo en el túbulo proximal, en el que participan dos cotransportadores dependientes de fósforo inorgánico dependiente de sodio, el NaPi-IIa y el NaPi-IIc. El primer cotransportador es inhibido de manera poderosa por la hormona paratiroidea que origina su internalización y desintegración; con esto, disminuye la reabsorción del fósforo inorgánico en riñones (véase adelante).

El fósforo inorgánico se absorbe en el duodeno e intestino delgado. Es captado por un transportador similar al que actúa en los riñones, NaPi-IIb, el cual se vale de la concentración baja de sodio intracelular establecida por la ATPasa de sodio y potasio en la membrana basolateral de células del epitelio intestinal, a la carga de fósforo inorgánico contra su gradiente de concentración. Sin embargo, se desconoce la vía por la cual sale el fósforo inorgánico y pasa a la corriente sanguínea. Muchos estímulos que intensifican la absorción de calcio, incluido el 1,25-dihidroxicolecalciferol, también aumentan la absorción de fósforo inorgánico a través de la mayor expresión de NaP_i-IIb, su inserción en la membrana apical del enterocito o por ambos mecanismos.

VITAMINA D E HIDROXICOLECALCIFEROLES

ASPECTOS QUÍMICOS

El transporte activo de calcio y fosfatos desde los intestinos lo intensifica un metabolito de la **vitamina D.** Se utiliza el término "vitamina D" para nombrar un grupo de esteroles muy afines que se generan por acción de la luz ultravioleta en algunas provitaminas **(fig. 21-2)**. La vitamina D_3, llamada también colecalciferol, se produce en la piel de los mamíferos a partir del 7-dehidrocolesterol, por la acción de la luz solar. La reacción incluye la formación rápida de previtamina D_3 que es transformada más lentamente en vitamina D_3; esta última

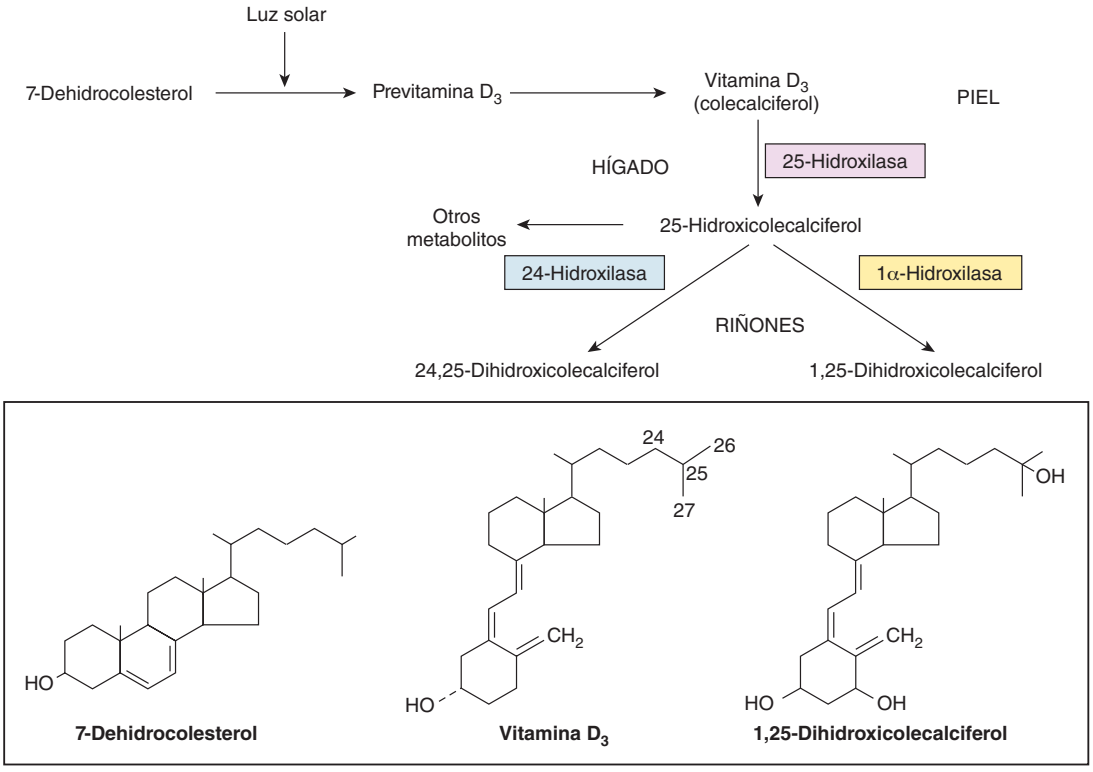


FIGURA 21-2 Formación e hidroxilación de la vitamina D_3. En el hígado, se produce la 25-hidroxilación y en los riñones ocurren otras hidroxilaciones. También se incluyen en el recuadro las estructuras de 7-dehidrocolesterol, vitamina D_3 y 1,25-dihidroxicolecalciferol.

y sus derivados hidroxilados son transportados al plasma, fijados a una globulina mediante una proteína transportadora de vitamina D (DBP). El organismo también recibe la vitamina por medio de los alimentos.

La vitamina D_3 se metaboliza por enzimas que pertenecen a la superfamilia del citocromo P450 (CYP) (véanse caps. 1 y 28). En el hígado, dicha vitamina es convertida en **25-hidroxicolecalciferol** (calcidiol, 25-OHD_3); en las células de los túbulos proximales de los riñones, la sustancia mencionada es convertida en el metabolito más activo, el **1,25-dihidroxicolecalciferol,** llamado también calcitriol o 1,25-$(OH)_2D_3$. Dicha sustancia también es elaborada en la placenta, en los queratinocitos de la piel y por los macrófagos. El valor plasmático normal de 25-hidroxicolecalciferol es de casi 30 ng/ml y el de 1,25-dihidroxicolecalciferol es de 0.03 ng/ml (casi 100 pmol/L). En los riñones también se produce el metabolito menos activo, el 24,25-dihidroxicolecalciferol (fig. 21-2).

MECANISMO DE ACCIÓN

El 1,25-dihidroxicolecalciferol estimula la expresión de diversos productos génicos que intervienen en el transporte de calcio y su biotransformación a través de su receptor, que actúa como regulador transcriptivo, unido a su ligando. Un grupo es la familia de proteínas de la **calbindina-D;** son miembros de la superfamilia de tropinina C de proteínas fijadoras de calcio, que también incluye la calmodulina (véase cap. 2). Las calbindinas-D están presentes en el intestino, cerebro y riñones de seres humanos. En el epitelio intestinal y otros tejidos son inducidas dos calbindinas: la D_{9k} y la D_{28k} con pesos moleculares de 9 000 y 28 000, respectivamente. El 1,25-dihidroxicolecalciferol también aumenta el número de moléculas de Ca^{2+}-ATPasa y TRPV6 en las células intestinales y de esta manera la capacidad global de absorber el calcio de los alimentos.

Además de incrementar la absorción de calcio por el intestino, el 1,25-dihidroxicolecalciferol facilita su resorción en riñones al elevar la expresión de TRPV5 en los túbulos proximales, al intensificar la actividad sintética de los osteoblastos y al ser necesario para la calcificación normal de la matriz ósea **(recuadro clínico 21-1)**. La estimulación de los osteoblastos origina un incremento secundario en la actividad de los osteoclastos (véase adelante).

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS

Al parecer no existe una regulación precisa en la síntesis de 25-hidroxicolecalciferol; sin embargo, la elaboración de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones, fenómeno catalizado por la 1α-hidroxilasa renal, es regulada por un mecanismo de retroalimentación, por las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfatos **(fig. 21-3)**. Si las concentraciones plasmáticas de calcio son altas, se produce poco 1,25-dihidroxicolecalciferol y los riñones generan en lugar de este, un metabolito relativamente inactivo, el 24,25-dihidroxicolecalciferol; este efecto del calcio en la generación de 1,25-dihidroxicolecalciferol es el mecanismo que desencadena la adaptación de la absorción del mineral en el intestino (véase antes). En cambio, la expresión de 1α-hidroxilasa se estimula por la hormona paratiroidea y cuando disminuye la concentración de calcio en plasma, aumenta la secreción de esta hormona. Asimismo, la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol aumenta cuando las concentraciones plasmáticas de fosfatos son bajas y es inhibida si estas son altas, por un efecto inhibidor directo de los fosfatos en la 1α-hidroxilasa. El control adicional de la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol se obtiene del efecto directo de retroalimentación negativa del metabolito, en la 1α-hidroxilasa; de la acción retroalimentaria positiva en la formación de 24,25-dihidroxicolecalciferol y por acción directa en la glándula paratiroidea para inhibir la expresión de PTH.

En fecha reciente, se descubrió que una proteína "antienvejecimiento" llamada Cloto α (nombre de la hija de Zeus en la mitología griega que devanaba el hilo de la vida de los hombres), interviene de manera importante en la homeostasis del calcio y el fósforo, en parte por efectos recíprocos en las concentraciones de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Los ratones con deficiencia de Cloto α mostraron

RECUADRO CLÍNICO 21-1

Raquitismo y osteomalacia

La hipovitaminosis D causa calcificación deficiente de la matriz ósea y **raquitismo** en niños, y **osteomalacia** en adultos. A pesar de la necesidad de 1,25-dihidroxicolecalciferol para la mineralización normal de la matriz ósea, el problema principal en este trastorno es que no llegan suficientes cantidades de calcio y fosfatos a los sitios de mineralización. El cuadro clínico totalmente desarrollado en niños se caracteriza por debilidad y arqueamiento de huesos de las extremidades inferiores, alteraciones de dientes e hipocalcemia. En adultos, el problema no es tan manifiesto. Fue un trastorno bastante frecuente cuando en las ciudades neblinosas las personas no recibían cantidades adecuadas de rayos solares, pero hoy en día esta anomalía depende más a menudo del consumo inadecuado de las provitaminas, en las cuales actúa la luz solar en la piel. Dichos casos mejoran con el suministro de vitamina D. El trastorno también puede provenir de las mutaciones inactivadoras de la 1α hidroxilasa renal o de nefropatías o hepatopatías graves, situaciones en la cual no hay respuesta a la vitamina D, pero sí una respuesta normal al 1,25-dihidroxicolecalciferol (**raquitismo de tipo I resistente a vitamina D**). En casos poco comunes proviene de mutaciones inactivadoras en el gen del receptor de 1,25-dihidroxicolecalciferol (**raquitismo de tipo II resistente a la vitamina D**), situación en la que hay una respuesta deficiente a dicha vitamina y al 1,25-dihidroxicolecalciferol.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Como ya se describió, el tratamiento de las entidades patológicas mencionadas depende de su base bioquímica. El consumo sistemático de leche enriquecida con vitamina D, ha disminuido en gran medida la aparición de raquitismo en países del hemisferio occidental, pero el problema persiste entre varias enfermedades comunes de la niñez en países en desarrollo. En niños afectados gravemente puede ser necesaria la cirugía ortopédica.

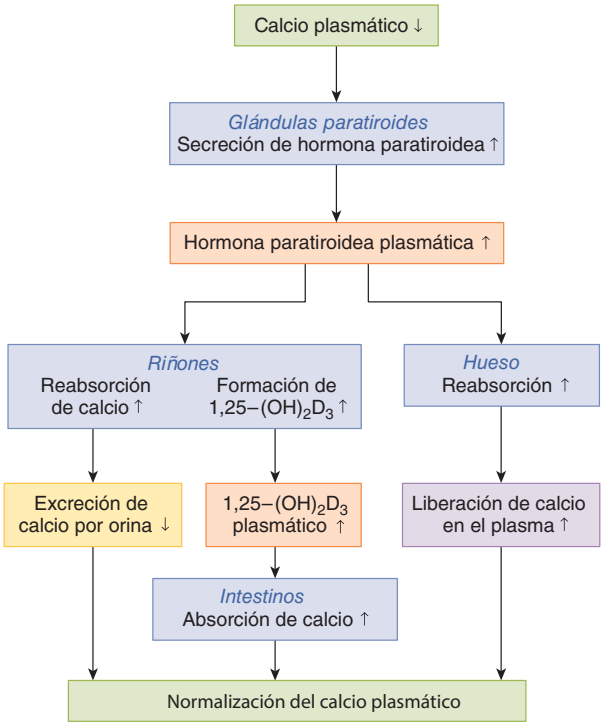


FIGURA 21-3 Efectos de la hormona paratiroidea y el 1,25-dihidroxicolecalciferol en la homeostasis total de calcio corporal. La disminución del calcio plasmático estimula la secreción de la hormona paratiroidea, que a su vez causa conservación de calcio y producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones, y esto último también incrementa la captación de calcio por los intestinos. PTH también libera calcio del fondo común de intercambio fácil en el hueso. Todas las acciones mencionadas restauran el calcio plasmático normal. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology,* 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2006.)

aceleración del envejecimiento, disminución de la densidad de minerales en huesos, calcificaciones e hipercalcemia e hiperfosfatemia. Dicha proteína interviene de manera importante en la estabilización del sitio de las proteínas de la membrana, que son importantes en la resorción de calcio y fosfato, como TRPV5 y ATPasa de sodio y potasio. De modo similar, la Cloto α intensifica la actividad de otro elemento, el factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGF23), en su receptor. Este factor disminuye la expresión de NaPi-IIa y de NaPi-IIc en riñones e inhibe la producción de 1α-hidroxilasa, con lo cual reduce los valores de 1,25-dihidroxicolecalciferol (recuadro clínico 21-1).

GLÁNDULAS PARATIROIDES

ANATOMÍA

Los seres humanos casi siempre tienen cuatro glándulas paratiroides: dos dentro de los polos superiores de la tiroides y dos en los polos inferiores **(fig. 21-4)**. Cada glándula paratiroides es un disco con abundantes vasos, de 3 × 6 × 2 mm, que contiene dos tipos de células **(fig. 21-5)**. Las **células principales** abundantes, que presentan un notable aparato de Golgi y además, retículo endoplásmico y

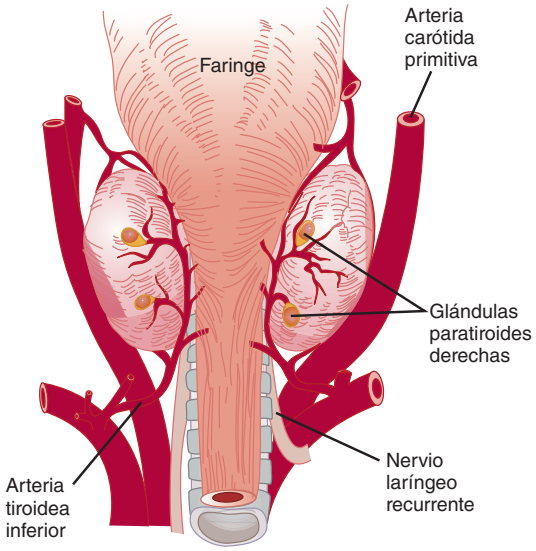


FIGURA 21-4 Glándulas paratiroides del ser humano vistas desde la cara posterior. Las glándulas son pequeñas estructuras adheridas a la cara posterior de la glándula tiroidea.

gránulos secretores, que sintetizan y secretan la **hormona paratiroidea (PTH).** Las **células oxífilas,** de mayor tamaño y en menor cantidad, contienen gránulos oxífilos y numerosas mitocondrias en su citoplasma. En los seres humanos antes de la pubertad se detectan pocas células oxífilas y con el paso del tiempo aumenta su número.

Se desconoce su función. Las consecuencias de la pérdida de las glándulas paratiroides se exponen en el **recuadro clínico 21-2**.

SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA HORMONA PARATIROIDEA

En seres humanos, esta hormona es un polipéptido lineal con peso molecular de 9500 que contiene 84 residuos aminoácidos **(fig. 21-6)**. Se sintetiza como parte de una molécula de mayor tamaño que contiene 115 residuos aminoácidos (**preproPTH**). Al penetrar dicha molécula grande en el retículo endoplásmico, una secuencia

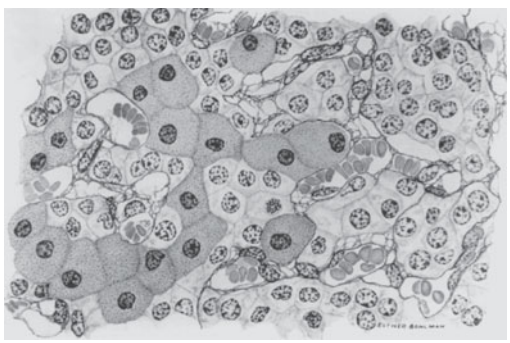


FIGURA 21-5 Imagen histológica de las paratiroides humanas. (Imagen reducida 50% de ×960.) Las células pequeñas son las principales; las células grandes con puntos (en particular se destacan en el ángulo inferior izquierdo de la imagen) son las oxífilas. (Reproducido con autorización de Fawcett DW: *Bloom and Fawcett, A Textbook of Histology,* 11th ed. Sanders, 1986.)

RECUADRO CLÍNICO 21-2

Efectos de la paratiroidectomía

En ocasiones, durante operaciones en la glándula tiroides, ocurre de forma inadvertida la paratiroidectomía, que tiene graves consecuencias porque la hormona paratiroidea es esencial para la vida. Después de paratiroidectomía se advierte una disminución constante en la calcemia. Aparecen signos de hiperexcitabilidad neuromuscular seguidos de tetania hipocalcémica florida (véase el texto). Las concentraciones plasmáticas de fosfato por lo común aumentan conforme disminuyen las de calcio en dicho líquido. Los síntomas por lo común aparecen dos o tres días después de la operación, pero tal vez no ocurran por semanas o más. Los signos de la tetania en seres humanos incluyen el **signo de Chvostek,** contracción rápida de músculos faciales ipsolaterales, que se desencadena al percutir el trayecto del nervio facial en el ángulo del maxilar inferior; y el **signo de Trousseau,** espasmo de los músculos de la extremidad superior, que causa flexión de la muñeca y el pulgar con extensión de los demás dedos. En personas con tetania leve en quienes no se manifiestan los espasmos, a veces se obtiene el signo de Trousseau al ocluir la circulación durante unos minutos por medio del manguito de un esfigmomanómetro.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento se basa en reponer la PTH que hubiera sido producido de manera normal por las glándulas faltantes. Las inyecciones de PTH se aplican para corregir las anomalías químicas, para que desaparezcan los síntomas. Las inyecciones de sales de calcio también producen alivio temporal.

determinante o líder se separa de la terminación amino, para formar el polipéptido de 90 aminoácidos, **proPTH.** En el aparato de Golgi, seis residuos adicionales (aminoácidos) son separados de la terminación amino de proPTH, y el polipéptido de 84 aminoácidos hormona paratiroidea es empacado en gránulos secretores y liberado como el principal producto secretado por las células principales.

La concentración plasmática normal de hormona paratiroidea intacta es de 10 a 55 pg/ml; su semivida es de casi 10 min y el polipéptido secretado es desdoblado rápidamente por las células de Kupffer en el hígado, en fragmentos que tal vez sean biológicamente inactivos. La siguiente fase es la eliminación de hormona paratiroidea y los fragmentos mencionados por los riñones. Los inmunoanálisis actuales para identificar PTH están diseñados solo para medir PTH en su forma madura (con 84 aminoácidos) y no los fragmentos mencionados, para lograr una medición precisa de PTH activa.

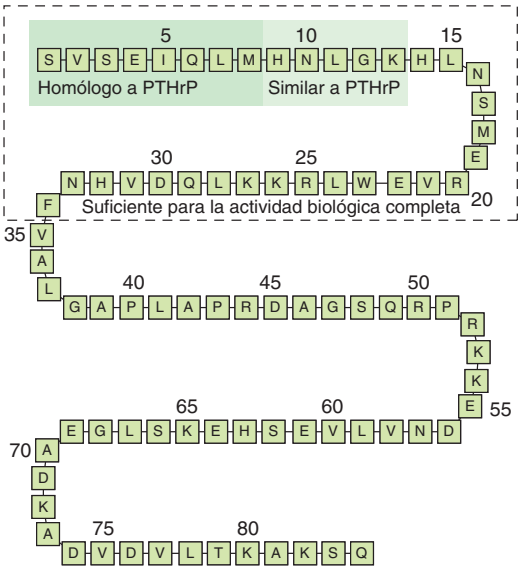


FIGURA 21-6 Hormona paratiroidea. Los cuadrados oscuros muestran residuos idénticos o similares a los del extremo N del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP). El recuadro punteado indica que los primeros 34 aminoácidos de la PTH son suficientes para la actividad biológica completa. Resulta interesante que suceda lo mismo con el PTHrP, aunque después de los primeros 13 aminoácidos, su secuencia difiere de la de la PTH.

ACCIONES

La hormona paratiroidea actúa de manera directa en los huesos para incrementar su resorción y movilizar calcio. Además de aumentar las concentraciones plasmáticas de dicho ion, la hormona aumenta la excreción de fosfatos por la orina y como consecuencia, disminuye la concentración plasmática de los mismos; dicha **acción fosfatúrica** depende de la disminución de la reabsorción de fosfato a través de los efectos en NaP_i-IIa en los túbulos proximales, como se expuso en párrafos anteriores. La hormona paratiroidea también intensifica la reabsorción de calcio en los túbulos distales, a pesar de que en la orina la excreción de dicho ion suele aumentar en el hiperparatiroidismo, porque el incremento en la carga de calcio filtrado rebasa el efecto en la reabsorción **(recuadro clínico 21-3)**. La hormona paratiroidea también intensifica la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol, el cual aumenta la absorción de calcio en el intestino. En una escala cronológica más larga, la hormona paratiroidea estimula osteoblastos y osteoclastos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Hoy en día, se acepta la posible existencia de al menos tres receptores distintos de hormona paratiroidea; uno también fija la proteína relacionada con esta última (PTHrP; véase adelante) y se le conoce como receptor de hPTH/PTHrP. Un segundo receptor, el PTH2 (hPTH2-R), no se liga al PTHrP y se encuentra en cerebro, placenta y páncreas. Además, hay datos acerca de un tercer receptor, el CPTH, que reacciona con la terminación carboxilo y no con la amino de la hormona paratiroidea. Los dos receptores se acoplan a G_s y por medio de esta proteína G heterotrimérica activan la adenilil ciclasa y así aumentan el nivel de cAMP intracelular. El receptor de hPTH/

RECUADRO CLÍNICO 21-3

Enfermedades por exceso de hormona paratiroidea

El hiperparatiroidismo proveniente de hipersecreción de un tumor paratiroideo funcional en seres humanos se caracteriza por hipercalcemia e hipofosfatemia. Las personas con adenomas secretoras de hormona paratiroidea casi nunca tienen síntomas y el trastorno se detecta cuando se mide el calcio plasmático en una exploración física sistemática. Sin embargo, surgen cambios pequeños de la personalidad y a veces se forman cálculos renales de calcio. En situaciones como nefropatías crónicas y raquitismo, en las cuales por largo tiempo disminuye la concentración de calcio plasmático, la estimulación de las glándulas paratiroides ocasiona hipertrofia compensadora en las mismas e hiperparatiroidismo secundario. La concentración plasmática de calcio disminuye en las nefropatías crónicas, sobre todo porque los riñones enfermos pierden su habilidad para formar 1,25-dihidroxicolecalciferol. Por último, las mutaciones en el gen del receptor de calcio (*CASR*) causan cambios predecibles a largo plazo en la calcemia. Las personas heterocigotas respecto de las mutaciones inactivadoras tienen hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar, trastorno en el que hay un incremento moderado crónico de las concentraciones de Ca^{2+} por inhibición retroalimentaria de la secreción de hormona paratiroidea, cuando disminuye el nivel de calcio. Las concentraciones plasmáticas de hormona paratiroidea son normales o incluso altas. Sin embargo, los niños homocigotos para mutaciones inactivadoras terminan por mostrar en fase neonatal de hiperparatiroidismo primario grave. En cambio, las personas con mutaciones que incrementan la función del gen *CASR* muestran hipocalcemia hipercalciúrica familiar, por la mayor sensibilidad de las glándulas paratiroides al calcio plasmático.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La paratiroidectomía subtotal puede ser necesaria en sujetos que terminan por mostrar un adenoma o hiperplasia paratiroidea con hipercalcemia acompañante y manifestaciones resultantes. Sin embargo, la enfermedad de las paratiroides suele ser benigna o de evolución lenta, razón por la cual la cirugía es un punto controvertido en muchos enfermos y se le reserva típicamente para sujetos que han presentado complicaciones letales del trastorno.

PTHrP también activa PLC a través de G_q, con lo que incrementa las concentraciones de calcio intracelular y activa la proteína cinasa C (fig. 21-7). Sin embargo, no hay certeza de la forma en que estos segundos mensajeros modifican el calcio óseo.

En la enfermedad llamada **seudohipoparatiroidismo**, surgen todas las manifestaciones del hipoparatiroidismo, pero la concentración circulante de PTH es normal o incluso mayor. Los tejidos no reaccionan a la hormona, por lo que se piensa que es un trastorno centrado en el receptor. Se conocen dos modalidades; en la más frecuente, surge una disminución congénita de 50% de la actividad de la proteína G heterotrimérica estimuladora y la hormona paratiroidea no genera un incremento normal en la concentración de cAMP. Otra modalidad distinta y menos frecuente incluye una respuesta de cAMP, pero la acción fosfatúrica de la hormona es deficiente.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

El calcio ionizado circulante actúa de manera directa en las glándulas paratiroides por un mecanismo de retroalimentación negativa con el objeto de regular la secreción de PTH. El elemento clave de dicha regulación es el receptor de calcio (*CASR*) de la membrana celular. La activación de dicho receptor acoplado a proteína G causa

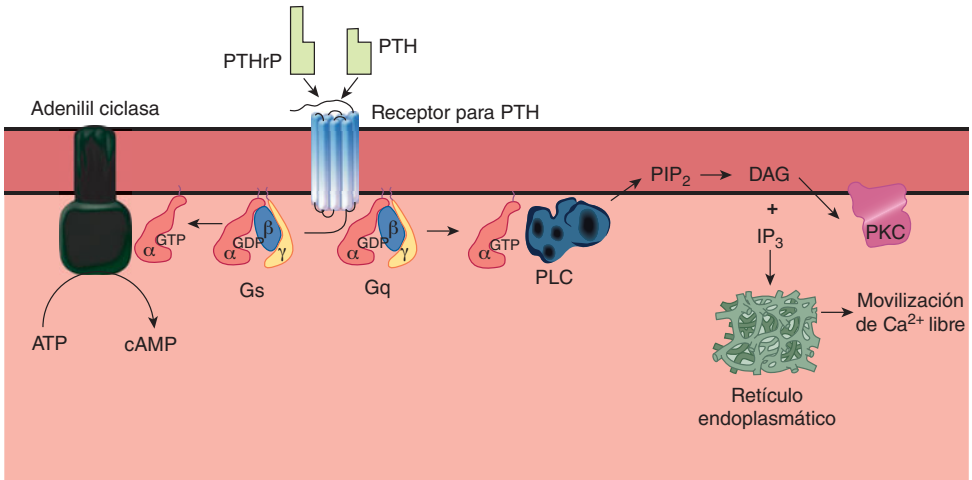


FIGURA 21-7 Vías de transducción de señal activadas por la unión de PTH o PTHrP con el receptor hPTH/PTHrP. El cAMP intracelular aumenta a través de la G_s y la adenilil ciclasa (AC). El diacilglicerol (DAG) y el 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3) se incrementan mediante G_q y fosfolipasa C (PLC). El DAG y el IP_3 activan la proteína cinasa (PKC) y la movilización de calcio del retículo endoplásmico.

en muchos tejidos recambio de fosfoinositida. En las paratiroides, su activación inhibe la secreción de hormona paratiroidea. De ese modo, si son altas las concentraciones de calcio en plasma, hay inhibición de la secreción de hormona paratiroidea y se deposita calcio en los huesos; si la concentración es baja, aumenta la secreción de la hormona y se moviliza calcio de los huesos.

El 1,25-dihidroxicolecalciferol actúa de manera directa en las glándulas paratiroides para reducir el mRNA de preproPTH. La mayor concentración plasmática de fosfatos estimula la secreción de hormona paratiroidea al disminuir las concentraciones plasmáticas de calcio libre e inhibir la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol. También se necesita magnesio para conservar las respuestas secretoras paratiroideas normales. La disminución de la liberación de hormona paratiroidea, además de la menor respuesta de los órganos efectores a su acción, explica la hipocalcemia que a veces aparece en la hipomagnesemia (recuadros clínicos 21-2 y 21-3).

PROTEÍNA RELACIONADA CON HORMONA PARATIROIDEA (PTHrP)

Esta proteína, que también posee actividad de hormona paratiroidea, es producida por muchos tejidos en el organismo. Posee 140 residuos aminoácidos, en comparación con 84 de la hormona paratiroidea y es codificada por un gen en el cromosoma humano 12, en tanto a la hormona paratiroidea la codifica un gen en el cromosoma 11. La PTHrP y la PTH tienen homología notable en sus terminaciones amino y ambas se fijan al receptor hPTH/PTHrP, aunque sus efectos fisiológicos son totalmente diferentes. Se debería buscar una explicación de lo anterior a pesar de que se fijen al mismo receptor. Por una parte, la PTHrP es básicamente un factor paracrino, y actúa en un punto muy cercano al punto en que es producido; tal vez la hormona paratiroidea circulante no llegue a algunos de esos sitios (por lo menos). En segundo término, pueden surgir diferencias conformacionales leves, al unirse hormona paratiroidea, y no PTHrP a su receptor, a pesar de sus semejanzas estructurales. Otra posibilidad es la acción de una u otra hormona en receptores adicionales más selectivos.

La PTHrP posee un efecto notable en el crecimiento y el desarrollo del cartílago en el feto. Los ratones en los cuales se han bloqueado ambos alelos del gen de la PTHrP, muestran graves deformidades esqueléticas y mueren poco después de nacer. Por otra parte, en animales normales, los condrocitos estimulados por dicha hormona proliferan y se inhibe su diferenciación terminal. La PTHrP también es expresada en el cerebro, en donde algunos datos indican que inhibe el daño excitotóxico en las neuronas en desarrollo. Además hay pruebas de su intervención en el transporte de calcio en la placenta. Se identifica también la PTHrP en los queratinocitos de la piel, en el músculo liso y en los dientes; en ellos, esta se identifica en el epitelio del esmalte que recubre cada pieza dental. Si no aparece PTHrP, no hay erupción de dichas piezas.

HIPERCALCEMIA DE LOS CÁNCERES

La hipercalcemia es una complicación metabólica frecuente de los cánceres. En promedio, 20% de quienes la presentan tiene metástasis en huesos, las cuales originan dicho exceso de calcio por erosión ósea (**hipercalcemia osteolítica local**). Las pruebas sugieren que dicha erosión es producida por las prostaglandinas como la E_2 surgidas del tumor. La hipercalcemia en 80% restante de los pacientes depende del incremento de las concentraciones circulantes de PTHrP (**hipercalcemia humoral de cánceres**). Los tumores que causan dicha hipersecreción incluyen los cánceres de mama, riñones, ovarios y piel.

CALCITONINA

ORIGEN

En los perros, la perfusión de la región tiroparatiroidea con soluciones que contenían altas concentraciones de calcio causó disminuciones de la calcemia periférica y después de producir daño en la región anterior, las soluciones de calcio en goteo ocasionaron un incremento todavía mayor en el calcio plasmático, que en los animales testigo. Las observaciones anteriores y otras más permitieron identificar que la hormona hipocalcémica y también la hipercalcémica eran secretadas por estructuras del cuello. Dicha hormona baja en calcio recibe el nombre de **calcitonina**; en animales, esta es elaborada por las **células parafoliculares** de la tiroides, también conocidas como células claras o células C.

SECRECIÓN Y METABOLISMO

La calcitonina humana tiene un peso molecular de 3 500 y contiene 32 residuos aminoácidos. Su secreción aumenta cuando la glándula tiroidea se expone a concentraciones plasmáticas de calcio de casi 9.5 mg/100 ml. Por arriba de dicha cifra, la calcitonina plasmática guarda proporción directa con el calcio plasmático. Los agonistas adrenérgicos β, la dopamina y los estrógenos también estimulan la secreción de calcitonina. Hay informes de que la gastrina, la colecistocinina (CCK), el glucagón y la secretina estimulan la secreción de calcitonina, pero el estímulo más potente es la gastrina (véase cap. 25). Como consecuencia, las concentraciones de calcitonina en plasma aumentan en el síndrome de Zollinger-Ellison y en la anemia perniciosa (véase cap. 25). Sin embargo, la dosis de gastrina necesaria para estimular la secreción de calcitonina es suprafisiológica y no surge después del consumo de alimentos en sujetos normales, de modo que quizás el calcio alimenticio en el intestino no induzca la secreción de una hormona hipocalcemiante antes de absorber dicho ion. De cualquier manera, las acciones de las calcitoninas son breves porque su semivida es < 10 min en seres humanos.

ACCIONES

Los receptores de calcitonina se encuentran en huesos y riñones; esta reduce las concentraciones de calcio y fosfatos circulantes; su efecto hipocalcemiante lo logra por inhibición de la resorción de hueso, acción que es directa, y la hormona inhibe *in vitro* la actividad de los osteoclastos; también incrementa la excreción de calcio por la orina.

No se sabe a ciencia cierta la acción fisiológica de la calcitonina. Es poca la cantidad de esta en la tiroides de seres humanos; después de la extirpación de esta última, la densidad ósea y la calcemia son normales, en la medida en que se encuentren intactas las glándulas paratiroides. Además, después de la tiroidectomía, se advierten sólo anomalías transitorias de la homeostasia del calcio cuando se inyecta una "carga" de dicho ion; lo anterior se puede explicar en

parte por la secreción de calcitonina a partir de tejidos distintos del tiroides.

Sin embargo, hay aceptación general de que dicha hormona ejerce efecto escaso perdurable en la concentración de calcio plasmático en animales y seres humanos adultos. Además, a diferencia de la hormona paratiroidea y del 1,25-dihidroxicolecalciferol, al parecer la calcitonina no participa en la homeostasis de fosfatos. Aún más, las personas con carcinoma medular de la glándula tiroidea tienen concentraciones muy altas de calcitonina circulante, pero ningún síntoma atribuible de modo directo a la hormona y sus huesos son esencialmente normales. No se ha descrito síndrome alguno causado por deficiencia de calcitonina. Sujetos jóvenes secretan mayor cantidad de la hormona y esta tal vez participe en el desarrollo del esqueleto. Además, quizá proteja los huesos de mujeres embarazadas contra la pérdida excesiva de calcio durante la gestación. Las reservas de calcio disminuyen de modo importante por la formación ósea en el lactante y el amamantamiento; en el embarazo aumentan las concentraciones plasmáticas de 1,25-dihidroxicolecalciferol; si no hubiera inhibición simultánea de la resorción ósea por el incremento en la concentración de calcitonina plasmática se originaría mayor pérdida ósea en la mujer.

RESUMEN DE LOS MECANISMOS DE HOMEOSTASIA DE CALCIO

Se resumen las acciones de las tres hormonas principales que regulan la concentración plasmática de calcio. La PTH incrementa la concentración plasmática de dicho ion al movilizarlo desde el hueso. Incrementa la reabsorción de Ca^{2+} en los riñones, situación que puede ser superada por incremento en la concentración de Ca^{2+} filtrado. También aumenta la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol, sustancia que aumenta la absorción de calcio en los intestinos y también la reabsorción de dicho ion en los riñones. La calcitonina inhibe la resorción ósea y aumenta la cantidad de calcio en la orina.

EFECTOS DE OTRAS HORMONAS Y FACTORES HUMORALES EN EL METABOLISMO DE CALCIO

Algunas hormonas, además del 1,25-dihidroxicolecalciferol, la hormona paratiroidea y la calcitonina modifican el metabolismo del calcio. Los **glucocorticoides** disminuyen las concentraciones de calcio plasmático al impedir la formación y la actividad de los osteoclastos, pero a la larga causan osteoporosis al disminuir la formación de hueso e incrementar su resorción; el primer fenómeno lo producen al evitar la síntesis proteínica en los osteoblastos. También disminuyen la absorción de calcio y fosfato en los intestinos y aumentan la excreción de los dos iones por los riñones. La disminución de la calcemia intensifica la secreción de hormona paratiroidea y así se facilita la resorción ósea. La **hormona del crecimiento** aumenta la excreción de calcio por la orina, pero también incrementa la absorción intestinal de dicho ion y este efecto puede ser mayor que el que muestra en la excreción; como resultado hay un equilibrio positivo de calcio.

El factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) producido por la acción de la hormona de crecimiento, estimula la síntesis proteínica en los huesos. Como se destaca en otras partes del texto, las **hormonas tiroideas** pueden causar hipercalcemia, hipercalciuria y, en algunos casos, osteoporosis. Esta última alteración puede evitarse mediante los **estrógenos**, los cuales bloquean los efectos estimulantes de algunas citocinas en los osteoclastos. La **insulina** incrementa la formación de hueso, pero en la diabetes no tratada se observa pérdida notable de dicho tejido.

FISIOLOGÍA DEL HUESO

El hueso es una forma especial de tejido conjuntivo con una trama de colágena impregnada con sales de calcio y fosfato, en particular las **hidroxiapatitas,** cuya fórmula general es $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. El hueso también interviene en la homeostasis global de calcio y fosfatos. Protege órganos vitales y su rigidez permite la locomoción y el sostén de cargas contra la fuerza de gravedad. En el hueso viejo, se observa resorción constante y formación de tejido nuevo, lo cual hace posible la remodelación, gracias a la cual el hueso reacciona a las grandes fuerzas carga y tracción que se le imponen. Es un tejido vivo muy bien vascularizado y tiene un flujo sanguíneo total de 200 a 400 ml de sangre por minuto en seres humanos adultos.

ESTRUCTURA

En niños y adultos, los huesos son de dos tipos: **compacto** o **cortical,** los cuales constituyen las capas más externas de casi todos los huesos **(fig. 21-8)** y abarcan incluso 80% de los huesos corporales; y **trabecular** o **esponjoso,** dentro del hueso cortical, que comprende 20% restante del hueso en el organismo. En los huesos compactos, la proporción superficie/volumen es pequeña y los osteocitos se hallan dentro de lagunas; reciben nutrientes por medio de conductillos que se ramifican en todo el hueso compacto (fig. 21-8). La variante trabecular está constituida por espículas o láminas, con una proporción superficie/volumen grande y muchas células se asientan en la superficie de las láminas. Los nutrientes difunden desde el líquido extracelular (ECF) al interior de las trabéculas, pero en el hueso compacto los nutrientes les llegan a través de los **conductos de Havers** (fig. 21-8), los cuales contienen vasos sanguíneos. Alrededor de cada conducto, la colágena se dispone en capas concéntricas y forma cilindros llamados **osteonas** o **sistemas de Havers.**

La proteína en la matriz ósea es colágena de tipo I en más de 90%, constituye la principal proteína estructural en tendones y piel. Esta colágena, la cual a igual peso, tiene la misma potencia que el acero, está compuesta de una triple hélice de tres polipéptidos íntimamente unidos. Dos de ellos son polipéptidos α_1 idénticos, codificados por un gen, y el otro es un polipéptido α_2 codificado por otro gen. Las colágenas componen una familia de proteínas vinculadas estructuralmente que conservan la integridad de muchos órganos. Hasta ahora se han identificado más de 40 genes de colágena que participan en al menos 28 colágenas triméricas distintas.

CRECIMIENTO ÓSEO

En el desarrollo fetal, casi todos los huesos son "modelados" en cartílago, para después osificarse y convertirse en hueso **(formación endocondral).** Las excepciones son las clavículas, los maxilares y algunos huesos del cráneo, en los que la formación ósea se produce directamente a partir de células mesenquimatosas **(formación intramembranosa).**

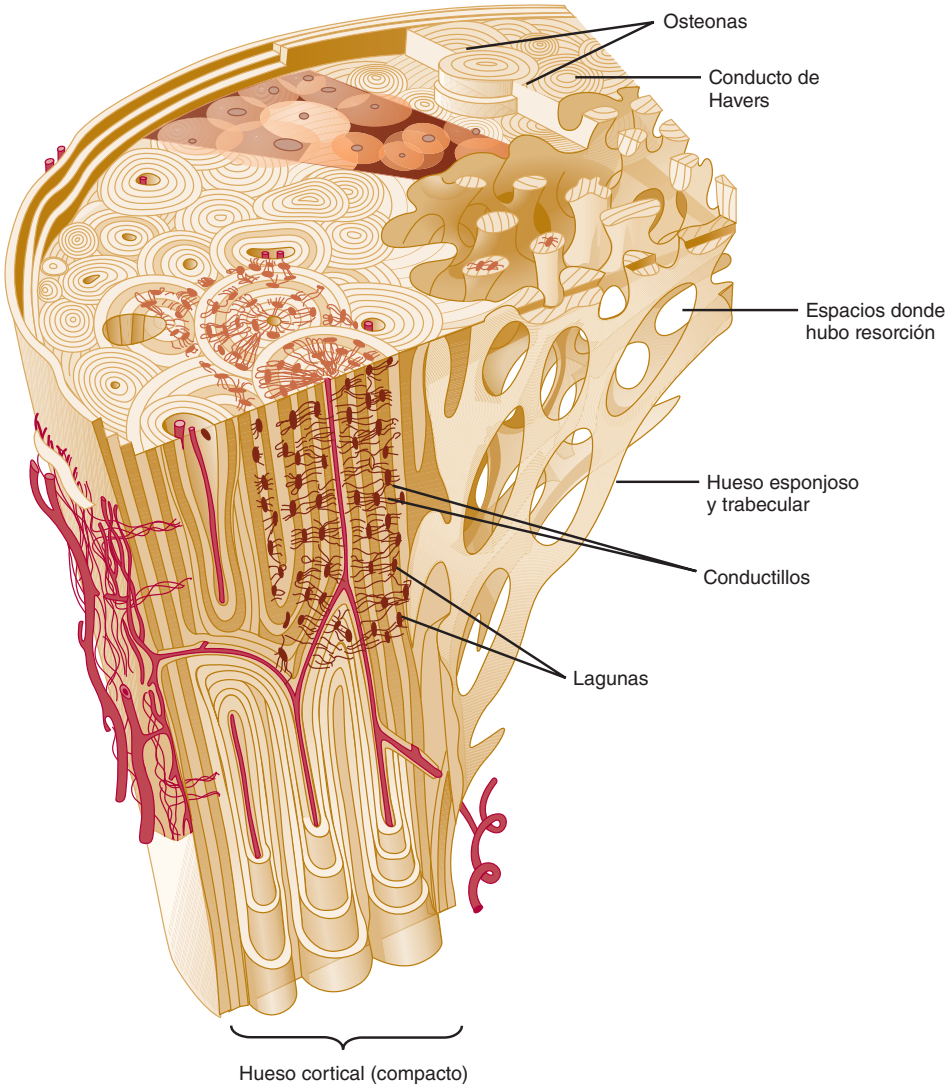


FIGURA 21-8 Estructura del hueso compacto y el trabecular. El primero se señala en un corte horizontal (corte superior) y el corte vertical (zona inferior). (Reproducido con autorización de Williams PL *et al.* (editors): *Gray's Anatomy*, 37th ed. Churchill Livingstone, 1989.)

Durante el crecimiento, zonas especializadas en los extremos de cada hueso largo **(epífisis)** se separan del cilindro o diáfisis del hueso por medio de una lámina de cartílago que prolifera activamente, la **lámina epifisiaria** (fig. 21-9). El hueso aumenta su longitud conforme dicha lámina deposita tejido nuevo en el extremo de la diáfisis. La anchura de la lámina epifisiaria es proporcional a la rapidez de crecimiento; dicho parámetro es modificado por diversas hormonas, pero en particular por la hormona hipofisiaria del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina I (véase cap. 18).

El crecimiento lineal de un hueso se produce durante el lapso en que las epífisis estén separadas de la diáfisis, pero cesa una vez que una y otra regiones se unen **(cierre epifisiario).** Las células de cartílago detienen la proliferación, muestran hipertrofia y secretan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que culmina en la vascularización y la osificación. Las epífisis de diversos huesos se cierran en una sucesión cronológica ordenada y las últimas en hacerlo lo hacen luego de la pubertad. Los médicos saben la edad en que cada una de las epífisis se cierra de manera normal; la edad ósea de un sujeto joven se puede conocer por medio de radiografías del esqueleto, así como detectar las epífisis que aún están abiertas y las que ya se cerraron.

El **periostio** es una membrana fibrosa densa, vascularizada e inervada que cubre la superficie de los huesos; está compuesta de una capa externa de tejido colágeno y otra interna de fibras elásticas finas que incluyen células que tienen la capacidad de contribuir al crecimiento óseo. El periostio cubre todas las superficies del hueso, excepto las revestidas por cartílago (p. ej., las articulaciones) y actúa como sitio de fijación e inserción de ligamentos y tendones. Conforme la persona es mayor, el periostio se adelgaza y pierde parte de sus vasos, situación que torna a los huesos más susceptibles de presentar lesiones y enfermedades.

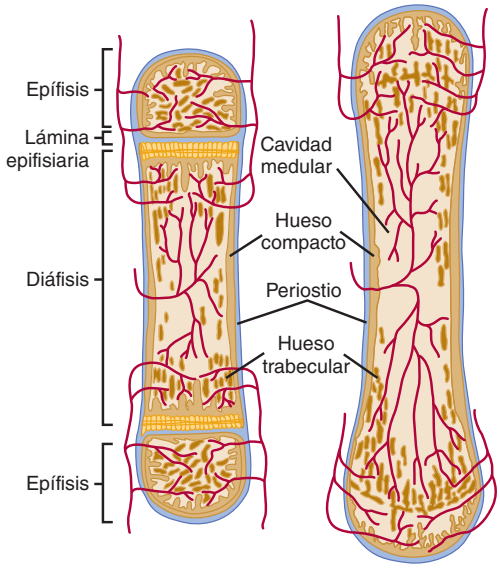


FIGURA 21-9 Estructura de un típico hueso largo antes (izquierda) y después (derecha) del cierre de la epífisis. Se destaca la redisposición de las células y el crecimiento del hueso conforme se cierra la lámina epifisiaria (véase el texto para más detalles).

FORMACIÓN Y RESORCIÓN ÓSEAS

Las células encargadas de la formación de huesos son los **osteoblastos** y, las de la resorción ósea, los **osteoclastos.**

Los osteoblastos son fibroblastos modificados; su desarrollo inicial a partir del mesénquima es igual al de los fibroblastos, con regulación extensa por el factor de crecimiento. Más tarde, contribuyen a su diferenciación factores de transcripción específicos de la osificación, como el factor 2 de transcripción relacionado con el más pequeño (Runx2, también llamado subunidad α-1 del factor de unión central). La importancia de dicho factor de transcripción en el desarrollo de los huesos se puede conocer en ratones con bloqueo génico de Cbfa1/Runx; en estos ratones, al final de la vida fetal, muestran esqueletos formados totalmente de cartílago, sin producción de osificación. Los osteoblastos normales pueden depositar colágena de tipo 1 y constituir hueso nuevo.

Por otra parte, los osteoclastos son miembros de la familia de los monocitos. Las células de estroma de la médula ósea, los osteoblastos y los linfocitos T expresan el activador del receptor relacionado con el ligando del factor nuclear κ β (RANKL) en su superficie. Cuando las células mencionadas se ponen en contacto con monocitos apropiados que expresan el ligando (p. ej., el receptor de RANKL), se activan dos vías de señalización diferentes: 1) se produce una interacción entre el activador del receptor relacionado con el ligando del factor nuclear κ β y el activador del receptor del factor nuclear κ β (RANK) entre los dos pares de células; 2) las células no monocíticas secretan el factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF), el cual se fija a su receptor correspondiente en los monocitos (c-fins). La combinación de los dos fenómenos señalizadores culmina en la diferenciación de monocitos en osteoclastos. Las células precursoras también secretan **osteoprotegerina (OPG)**, que controla la diferenciación de los monocitos al competir con el activador del receptor del factor nuclear κ β por la unión con el ligando (RANKL).

Los osteoclastos erosionan y absorben hueso ya formado; se adhieren al tejido óseo por medio de las integrinas en una extensión de la membrana llamada **zona de sellado;** de este modo, se genera un área aislada entre el hueso y una parte del osteoclasto. Como paso siguiente, las bombas de protones (las ATPasas que dependen de hidrogeniones) se desplazan de los endosomas a la membrana celular en aposición al área aislada, y la acidifican hasta un pH aproximado de 4.0. Se identifican bombas semejantes de protones en los endosomas y los lisosomas de todas las células eucariotas, pero solo en otras situaciones escasas penetran en la membrana celular. En este sentido, se hace hincapié en que el espacio "sellado" formado por el osteoclasto se asemeja a un gran lisosoma. El pH ácido disuelve la hidroxiapatita y las proteasas ácidas secretadas por la célula desintegran la colágena y forman una depresión superficial en el hueso **(fig. 21-10)**. Como paso siguiente, se lleva a cabo la endocitosis de los productos de la digestión y se desplazan por todo el osteoclasto por medio de transcitosis (véase cap. 2) y son liberados en el líquido intersticial. Los productos de desintegración de la colágena tienen

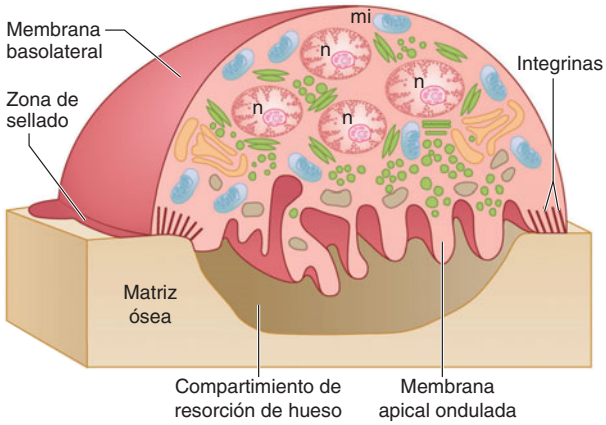


FIGURA 21-10 Los osteoclastos resorben hueso. Los bordes de la célula están sellados estrechamente al hueso, lo que permite la secreción de ácido desde la membrana apical "ondulada", y la erosión del hueso por debajo de la célula. Obsérvense los núcleos múltiples (n) y las mitocondrias (mi). (Por cortesía de R. Baron.)

estructura de piridinolina y son estas sustancias las que se miden en la orina como un índice de la rapidez de la resorción ósea.

Toda la vida hay resorción constante de huesos y formación de hueso nuevo. En lactantes el calcio en el hueso se sustituye a razón de 100% al año y 18% al año en adultos. La remodelación ósea es de manera predominante un fenómeno local, que se realiza en zonas pequeñas de poblaciones de células llamadas unidades osteorremodeladoras. En primer lugar, los osteoclastos resorben hueso para que lleguen los osteoblastos a depositar hueso nuevo en la misma área general; el ciclo necesita de unos 100 días para completarse. También se observan "impulsos" modeladores, en los cuales cambian las formas de los huesos conforme hay resorción en un sitio y adición de tejido nuevo en otro. Los osteoclastos elaboran túneles en el interior del hueso cortical, seguidos de osteoblastos, en tanto la remodelación del hueso trabecular se produce en la superficie de las trabéculas. En promedio, 5% de la masa de hueso se halla en fase de remodelación por la intervención de 2 millones de unidades osteorremodeladoras en el esqueleto humano, en cualquier momento particular. La velocidad de renovación del hueso es de casi 4% al año, en el caso de hueso compacto y de 20%, en el del trabecular. La remodelación depende en parte de las fuerzas de carga y tracción que impone la fuerza de gravedad al esqueleto.

A nivel celular, hay algún control de la formación de osteoclastos por parte de los osteoblastos, por medio del activador del receptor del factor nuclear κ β por la unión con el ligando-activador del receptor del factor nuclear κ β y el mecanismo factor estimulador de colonias de monocitos-osteoprotegerina; sin embargo, no se han definido con nitidez los mecanismos de retroalimentación específica de los osteoclastos, en los osteoblastos. En general, la remodelación ósea se encuentra bajo control endocrino. No es sorprendente que el control hormonal del metabolismo del hueso sea muy complejo, y esto puede ilustrarse con el examen de los efectos que la hormona leptina relacionada con el peso tiene sobre el metabolismo óseo. Cuando se administra por vía intraventricular cerebral, la leptina disminuye la formación ósea. Se cree que esto ocurre por la liberación de varias sustancias del hipotálamo que pueden reducir la función de los osteoblastos. Sin embargo, la leptina circulante aumenta la masa ósea a través de las vías de señalización celular de los osteoblastos y osteoclastos. En términos más generales, la PTH acelera la resorción ósea y los estrógenos enlentecen la resorción ósea porque inhiben la producción de citocinas que erosionan el hueso.

OSTEOPATÍAS

Las enfermedades producidas por las anomalías selectivas de las células y los fenómenos expuestos ilustran la interrelación de factores que conservan la función normal de los huesos.

En la **osteopetrosis,** una enfermedad inusual y a menudo grave, los osteoclastos se hallan alterados y no resorben hueso por los mecanismos usuales, de modo que los osteoblastos operan sin que nada los contrarreste. El resultado es un incremento constante en la densidad de los huesos, anomalías en el sistema nervioso por estrechamiento y distorsión de los agujeros intervertebrales a través de los cuales pasan normalmente los nervios, y trastornos hematológicos a causa del apiñamiento celular de las cavidades de la médula. Los ratones carentes de la proteína codificada por el gen inmediato-temprano c-*fos,* terminan por mostrar osteopetrosis, trastorno que también se observa en el mismo tipo de animales carentes del factor

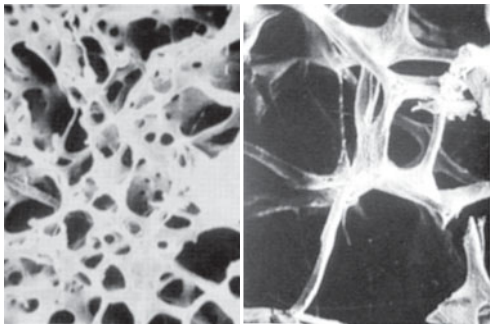


FIGURA 21-11 Hueso trabecular normal (izquierda) en comparación con el que muestra una persona con osteoporosis (derecha). La pérdida de masa ósea en la osteoporosis hace que los huesos sean más susceptibles a fracturas.

de transcripción PU.1; ello sugiere que los factores mencionados participan en el desarrollo y la función normales de los osteoclastos.

Por otra parte, **la osteoporosis** es causada por exceso relativo de la función de los osteoclastos. La pérdida de la matriz ósea en dicho trastorno **(fig. 21-11)** es muy notable y aumenta la incidencia de fracturas; estas son en particular frecuentes en la zona distal del antebrazo (fractura de Colles), los cuerpos vertebrales y cadera. Las áreas mencionadas tienen un elevado contenido de hueso trabecular y como este posee un metabolismo más activo, se pierde con mayor rapidez. Las fracturas de las vértebras por compresión causan cifosis y la aparición de la clásica "joroba", la cual es frecuente en mujeres de edad avanzada con osteoporosis. Las fracturas de cadera en ancianos conllevan un índice de mortalidad de 12 a 20%, y 50% de las personas que sobrevive necesita cuidados costosos y a largo plazo.

La osteoporosis tiene múltiples causas, pero la más frecuente es la de tipo **involutivo**. Al inicio de la vida, todos los seres humanos normales depositan hueso en la fase de crecimiento; después de una etapa estable, comienzan a perderlo conforme envejecen **(fig. 21-12)**; si dicha pérdida se acelera o es muy intensa, culmina en osteoporosis **(recuadro clínico 21-4)**. El mayor consumo de calcio, en particular

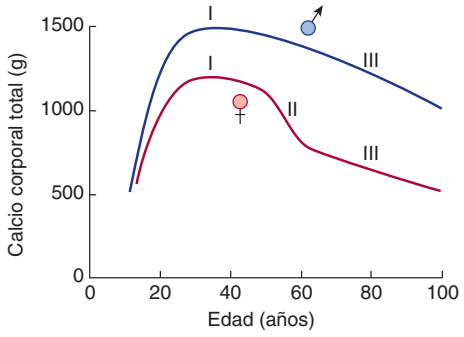


FIGURA 21-12 Calcio corporal total (índice de la masa ósea), en diversas edades en varones y mujeres. Se advierte el incremento rápido hasta llegar a las concentraciones del adulto joven (fase I), a la cual sigue la pérdida constante de hueso conforme envejecen las personas de uno y otro sexos (fase III) y la pérdida rápida sobreañadida después de la menopausia en las mujeres (fase II). (Reproducido con autorización de Evans TG, Williams TF (editors): *Oxford Textbook of Geriatric Medicine,* Oxford University Press, 1992.)

RECUADRO CLÍNICO 21-4

Osteoporosis

Las mujeres adultas tienen menor masa corporal que los varones adultos y después de la menopausia, pierden masa con mayor rapidez que los varones de edad similar. Como consecuencia, presentan osteoporosis grave. La principal causa de la pérdida ósea después de la menopausia es la deficiencia de estrógenos y su administración detiene la evolución de la enfermedad. Los estrógenos inhiben la secreción de citocinas como las interleucinas-1 (IL-1) e IL-6, y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), citocinas que en otras situaciones estimularían el desarrollo de los osteoclastos. El estrógeno también favorece la producción de factor transformador del crecimiento β (TGF-β), citocina que intensifica la apoptosis de los osteoclastos.

Asimismo, puede observarse pérdida ósea en varones y mujeres, como consecuencia de inactividad. En sujetos inmovilizados por cualquier causa y durante los viajes espaciales, la resorción de hueso es mayor que su formación y aparece **osteoporosis por falta de uso**. No se observa incremento notable de las concentraciones plasmáticas de calcio, pero disminuyen las concentraciones plasmáticas de hormona paratiroidea y de 1,25-dihidroxicolecalciferol; asimismo, se pierden grandes cantidades de calcio por la orina.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Por costumbre se ha utilizado la hormonoterapia para corregir la osteoporosis. El **tratamiento con sustitución de estrógenos** que se inicia poco después de la menopausia es útil, para conservar la densidad ósea. Sin embargo, se ha sabido que incluso dosis pequeñas de estrógenos pueden aumentar la incidencia de cánceres de útero y mama; en estudios comparativos cuidadosos los estrógenos no protegieron de enfermedad cardiovascular. Por tal razón, ha dejado de ser una opción primaria la administración de estrógenos en la posmenopáusica. El **raloxifeno** es un modulador selectivo del receptor de estrógenos, que puede simular los efectos beneficiosos de dicha hormona en la densidad ósea en posmenopáusicas sin algunos de los riesgos propios del estrógeno. Sin embargo, también conlleva el peligro de efectos adversos (como coágulos sanguíneos). Otros tratamientos hormonales incluyen el uso de **calcitonina** y el análogo de hormona paratiroidea **teriparatida**. En vez de los tratamientos hormonales cabe recurrir a los **bisfosfonatos**. Estos inhiben la degradación de hueso, conservan la masa ósea e incluso mejoran la densidad de los huesos de la columna y la cadera para disminuir el peligro de fracturas. Por desgracia, estos fármacos también ocasionan reacciones adversas graves o leves y obligan a vigilar su idoneidad en los pacientes. Además de las hormonas y fármacos señalados, puede mejorar notablemente la calidad de la vida la **fisioterapia** para incrementar la carga mecánica de manera apropiada y mejorar el equilibrio y la potencia musculares.

de origen natural como la leche, y el ejercicio moderado, evitan o lentifican la evolución del trastorno, aunque sus efectos no son importantes. Los bisfosfonatos como el etidronato, que inhiben la actividad osteoclástica, incrementan el contenido mineral óseo y disminuyen la tasa de nuevas fracturas vertebrales cuando se administran en forma cíclica. El fluoruro estimula los osteoblastos y confiere más densidad ósea, pero ha sido de poca utilidad en el tratamiento de la enfermedad.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las concentraciones circulantes de los iones de calcio y fosfato son controladas por células que captan la concentración de dichos electrólitos en la sangre, y liberan hormonas; los efectos de estas últimas se manifiestan en la movilización de los minerales desde los huesos, la absorción en los intestinos y la eliminación por riñones o los dos últimos fenómenos de consumo.
- En el organismo la mayor parte del calcio está almacenada en los huesos, pero sus funciones en fenómenos, como el envío de señales intercelulares, la actividad nerviosa, la contracción muscular y la coagulación de sangre, entre otras, dependen del calcio ionizado libre en células y líquido extracelular.
- En forma similar, el fosfato se almacena de manera predominante en los huesos y es regulado por muchos de los mismos factores que influyen en las concentraciones de calcio, en ocasiones de manera recíproca.
- Las dos hormonas principales que controlan la homeostasis son 1,25-dihidroxicolecalciferol (derivado de la vitamina D) y la hormona paratiroidea; la calcitonina también puede regular las concentraciones de los dos iones, pero no se ha precisado su contribución fisiológica plena.
- El 1,25-dihidroxicolecalciferol incrementa las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato por mecanismos sobre todo transcriptivos, en tanto la hormona paratiroidea aumenta las concentraciones de ese ion, pero disminuye las de fosfato, al elevar la excreción de este último por los riñones. La calcitonina disminuye por igual las concentraciones de calcio y de fosfato.
- Las deficiencias de 1,25-dihidroxicolecalciferol o las mutaciones en su receptor causan reducción de las concentraciones de calcio circulante y calcificación deficiente, así como debilidad de los huesos. También surgen cuadros patológicos por deficiencias o exceso de hormona paratiroidea, la cual posee efectos recíprocos en el calcio y los fosfatos.
- Los huesos constituyen masas muy estructuradas que poseen una cortical externa y una zona trabecular interna. La cortical, de mayor tamaño y espesor, tiene gran superficie en relación con su volumen y posee conductos de Havers por los cuales transcurren los nutrientes, así como lagunas en las cuales se hallan los osteocitos conectados por una red de conductillos. La zona trabecular, más pequeña, tiene una superficie mayor en relación con su volumen y depende de la difusión para su nutrición.

- Durante la pubertad, el crecimiento óseo regulado ocurre a nivel de la lámina epifisiaria, situada cerca del extremo de la diáfisis y que se fusiona con ella cuando termina la fase de crecimiento lineal del hueso.
- Los huesos están siendo remodelados de modo constante por los osteoclastos que los erosionan y absorben, así como por los osteoblastos que depositan hueso nuevo en esas estructuras.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Una persona que muestra deficiencia paratiroidea 10 días después de tener daño inadvertido de las glándulas paratiroides durante una operación de glándula tiroides, probablemente mostrará:
   A. concentraciones plasmáticas bajas de fosfato y calcio, así como tetania
   B. reducción de concentraciones plasmáticas de fosfato y calcio, así como tétanos
   C. concentración plasmática baja de Ca^{2+}, mayor excitabilidad muscular y espasmo de los músculos de la extremidad superior (signo de Trousseau)
   D. concentraciones plasmáticas aumentadas de fosfato y calcio, y desmineralización de huesos
   E. mayor excitabilidad muscular, incremento de las concentraciones plasmáticas de calcio y desmineralización ósea.
2. En un experimento se introdujo en goteo lento un volumen pequeño de una solución de cloruro de calcio o cloruro de sodio, como testigo. En comparación con la situación "testigo": ¿cuál de las situaciones siguientes sería consecuencia de la carga de calcio?
   A. Desmineralización ósea
   B. Mayor formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol
   C. Menor secreción de calcitonina
   D. Coagulabilidad de la sangre reducida
   E. Mayor formación de 24,25 dihidroxicolecalciferol.
3. De los órganos siguientes: ¿cuál *no* participa en la regulación de las concentraciones plasmáticas de calcio?
   A. Riñones
   B. Piel
   C. Hígado
   D. Pulmones
   E. Intestinos.
4. El 1,25-dihidroxicolecalciferol modifica la absorción de calcio en los intestinos por medio de un mecanismo que:
   A. comprende alteraciones en la actividad de los genes
   B. activa la adenilil ciclasa
   C. disminuye el recambio celular
   D. cambia la secreción ácida del estómago
   E. implica la degradación de los conductos de calcio apicales.
5. De los señalamientos siguientes: ¿cuál se identificaría en una persona cuya dieta ha tenido poco calcio por dos meses?
   A. Mayor formación de 24,25-dihidroxicolecalciferol
   B. Menores cantidades de proteína fijadora de calcio en células del epitelio intestinal
   C. Mayor secreción de hormona paratiroidea
   D. Concentración alta de calcitonina en plasma
   E. Incremento de las concentraciones plasmáticas de fosfatos.
6. Se modifica genéticamente a un ratón para que no posea un factor de transcripción necesario para el desarrollo normal de osteoclastos. En comparación con sus compañeros normales de camada: ¿cuál de las siguientes situaciones puede reducirse en animales con bloqueo génico?
   A. Depósito de fosfato en el hueso trabecular
   B. Niveles de hidroxiapatita en huesos
   C. Proliferación de osteoblastos
   D. Secreción de proteasas ácidas
   E. Colágeno de hueso.
7. Cabe esperar que el esqueleto de un varón universitario normal muestre algunas de las características siguientes en relación con su hermano de siete años:
   A. fusión de huesos cortical y trabecular
   B. diferenciación de osteclastos y osteoblastos
   C. una mayor cantidad de cartílago en proliferación que contribuye a la elongación del hueso
   D. fusión de las lagunas con el hueso trabecular
   E. epífisis que se unen con la diáfisis ósea.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Brown EM: The calcium-sensing receptor: Physiology, pathophysiology and CaR-based therapeutics. Subcell Biochem 2007;45:139.

Mahon MJ: The parathyroid hormone receptorsome and the potential for therapeutic intervention. Curr Drug Targets 2012;13:116.

Murer H, Hernanado N, Forster L, Biber J: Molecular mechanisms in proximal tubular and small intestinal phosphate reabsorption. Mol Membr Biol 2001;18:3.

Nijenhuis T, Hoenderop JGJ, Bindels RJM: TRPV5 and TRPV6 in Ca^{2+} (re)absorption: Regulating Ca^{2+} entry at the gate. Pflugers Arch Eur J Physiol 2005;451:181.

Renkema KY, Alexander RT, Bindels FJ, Hoenderop JF: Calcium and phosphate homeostasis: Concerted interplay of new regulators. Ann Med 2008;40:82.

CAPÍTULO 22

Desarrollo y función del aparato reproductor femenino

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Nombrar las hormonas principales secretadas por las células de Leydig y de Sertoli de testículos y por los folículos de Graaf y cuerpo lúteo en el ovario.
- Resumir la función de los cromosomas, las hormonas y otros factores similares en la definición del género y el desarrollo.
- Resumir los cambios hormonales que ocurren durante la pubertad en varones y mujeres.
- Resumir los cambios hormonales y sus efectos fisiológicos durante la perimenopausia y la menopausia.
- Describir los cambios fisiológicos que ocurren en el aparato reproductor femenino durante el ciclo menstrual.
- Distinguir las estructuras generales del estradiol 17β y la progesterona y caracterizar su biosíntesis, transporte, metabolismo y acciones.
- Describir la función de la hipófisis y el hipotálamo en la regulación de la función ovárica y la participación de los mecanismos de retroalimentación en este proceso.
- Mencionar los cambios hormonales que acompañan al embarazo y al parto.
- Resumir los procesos que participan en la lactancia.

INTRODUCCIÓN

La genética moderna y la embriología experimental han establecido que en la mayor parte de las especies de mamíferos, las diferencias múltiples entre machos y hembras dependen básicamente de un solo cromosoma (cromosoma Y) y un solo par de estructuras endocrinas, los testículos en el macho y los ovarios en la hembra. En el ser humano, la diferenciación de las gónadas primitivas para formar testículos u ovarios dentro del útero, se determina de manera genética pero la formación de los genitales masculinos depende de la presencia de testículos funcionales y secretores; en ausencia de tejido testicular, el desarrollo es femenino. La evidencia indica que el comportamiento sexual masculino y en algunas especies, el patrón masculino de secreción de gonadotropinas, son consecutivos a la acción de las hormonas masculinas sobre el encéfalo en el curso del principio del desarrollo embrionario. Después del nacimiento, las gónadas permanecen latentes hasta la adolescencia, cuando son activadas por las gonadotropinas provenientes de la adenohipófisis. Las hormonas secretadas por las gónadas en esa etapa provocan la aparición de las características típicas del varón o la mujer maduros y el inicio del ciclo sexual en la mujer. En mujeres, la función ovárica muestra regresión después de varios años y los ciclos sexuales cesan (menopausia). En los varones, la función gonadal disminuye lentamente conforme avanza la edad, pero persiste la habilidad de generar gametos viables.

En ambos géneros, las gónadas tienen una función doble: la producción de células germinativas (**gametogénesis**) y la secreción de **hormonas sexuales**. Los **andrógenos** son las hormonas sexuales con acción masculinizante; los **estrógenos** son las feminizantes. De modo normal, en ambos géneros se secretan los dos tipos de hormonas. Los ovarios secretan grandes cantidades de estrógenos y pequeñas de andrógenos, un fenómeno que es inverso en los varones. En los dos géneros, la corteza suprarrenal secreta andrógenos y una parte de estos se biotransforma en estrógenos en la grasa y otros tejidos extragonadales y extrasuprarrenales. Los ovarios también secretan **progesterona**, un esteroide con funciones especiales para preparar el útero para el embarazo.

En especial durante el embarazo, los ovarios producen una hormona polipeptídica denominada **relaxina**, que relaja los ligamentos de la sínfisis del pubis y reblandece el cuello uterino, facilitando el parto. En ambos géneros, las gónadas secretan otros polipéptidos, como **inhibina B,** que inhibe la secreción de hormona foliculoestimulante (FSH).

Las funciones secretora y gametógena de las gónadas dependen de la secreción de gonadotropinas de la adenohipófisis, la hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante (LH). Las hormonas sexuales y la inhibina B ejercen retroalimentación para inhibir la secreción de gonadotropinas. En el varón, la secreción de gonadotropinas no es cíclica, pero en las mujeres pospúberes es necesario que las gonadotropinas se secreten de manera ordenada y secuencial para conseguir la menstruación, el embarazo y la lactancia.

DIFERENCIACIÓN Y DESARROLLO SEXUALES

SEXO CROMOSÓMICO

Cromosomas sexuales

Desde el punto de vista genético, el género se determina por dos estructuras llamadas **cromosomas sexuales** para distinguirlos de los **cromosomas somáticos (autosomas).** En seres humanos y muchos otros mamíferos, los cromosomas sexuales se denominan X y Y. El cromosoma Y es necesario y suficiente para la generación de testículos, y el producto genético que define los testículos se denomina SRY (por la región que define el género en el cromosoma Y). El SRY es una proteína reguladora, que se une al ácido desoxirribonucleico (DNA). Dobla a este último y actúa como factor transcripcional, iniciando la transcripción de una secuencia de genes que son necesarios para la diferenciación testicular, incluidos los genes de la **sustancia inhibidora de los conductos de Müller** (**MIS**; véase más adelante). El gen de SRY se ubica cerca de la punta del brazo corto del cromosoma Y humano. Las células diploides del varón contienen un cromosoma X y otro Y (patrón XY), en tanto que las de la mujer tienen dos cromosomas XX (patrón XX). Como consecuencia de la meiosis durante la gametogénesis, cada óvulo normal contiene un solo cromosoma X, pero la mitad de los espermatozoides normales posee un cromosoma X y la otra mitad contiene un cromosoma Y (fig. 22-1). Cuando un espermatozoide que muestra un cromosoma Y fertiliza un óvulo, surge un patrón XY y el cigoto será **masculino desde el punto de vista genético.** Cuando se fertiliza con un espermatozoide que contiene X, el patrón será XX y el cigoto corresponderá al género **femenino desde el punto de vista genético.** En el capítulo 1, se describe la división celular y la naturaleza química de los cromosomas.

Cromosomas humanos

Es posible estudiar con detalle los cromosomas humanos. Las células humanas se cultivan en tejidos; se tratan con colquicina, que detiene la mitosis en la metafase; se exponen a una solución hipotónica que edematiza y dispersa los cromosomas y se prensan en dos laminillas. Las técnicas de tinción permiten identificar a cada cromosoma y estudiarlo con precisión (fig. 22-2). Hay 46 cromosomas: en los varones, 22 pares de autosomas, un cromosoma X y un cromosoma Y. En la mujer, 22 pares de autosomas y dos cromosomas X. La disposición de los cromosomas es arbitraria (**cariotipo**). Cada par de autosomas se identifica con los números uno a 22 con base en sus características morfológicas.

Cromatina sexual

Poco después de iniciada la división celular durante el desarrollo embrionario, uno de los dos cromosomas X de las células somáticas en la mujer sana, se desactiva desde el punto de vista funcional. En

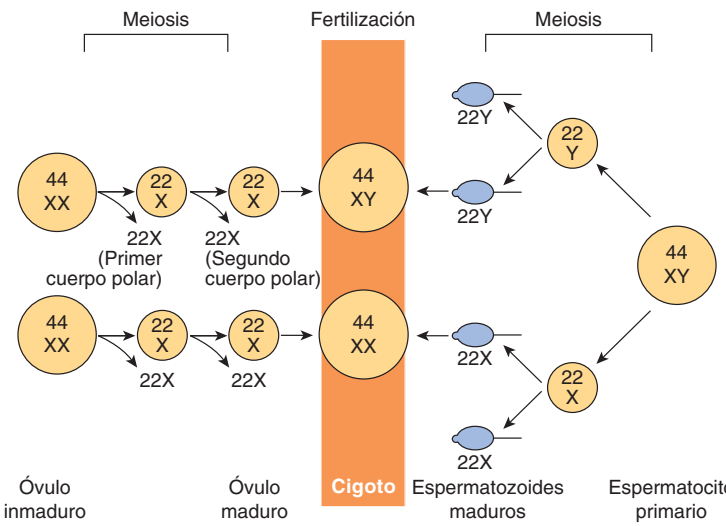


FIGURA 22-1. Bases para establecer el género genético. Durante la división meiótica en dos fases de la mujer, solo una célula sobrevive como óvulo maduro. En el varón, la división meiótica genera la formación de cuatro espermatozoides, dos con cromosoma X y dos con cromosoma Y. Por tanto, la fertilización produce un cigoto masculino con 22 pares de autosomas, y un cromosoma X o Y, o un cigoto femenino con 22 pares de autosomas y dos cromosomas X. Nótese que, con fines de claridad, esta figura y las figuras 22-6 y 22-7 difieren de la nomenclatura internacional actual para los cariotipos, que enumera el número total de cromosomas seguido del patrón de los cromosomas sexuales. Como consecuencia, XO es 45,X; XY es 46,XY; XXY es 47,XXY y así sucesivamente.



FIGURA 22-2 Cariotipo de un varón sano. Los cromosomas fueron objeto de tinción de Giemsa, la cual genera un patrón de bandas, característico. (Reproducido con autorización de Lingappa, VJ, Farey K: *Physiological Medicine*, New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

las personas enfermas que poseen más de dos cromosomas X, solo uno permanece activo. El paso que normalmente origina la inactivación inicia en un centro de inactivación de X en el cromosoma, probablemente a través del factor transactivador CTCF (para el factor fijador de CCCTC), que también es inducido en la impronta genética. Sin embargo, aún no se conocen todos los detalles de este proceso de inactivación. El cromosoma X que permanece activo es un hecho aleatorio; de esta manera, normalmente un cromosoma X sigue siendo activo en 50% de las células y el otro cromosoma X lo es en el otro 50%. La selección persiste a lo largo de las divisiones ulteriores de estas células y, por tanto, algunas de las células somáticas en las mujeres adultas contienen un cromosoma X activo de origen paterno y otras poseen un cromosoma X activo de origen materno.

En las células sanas, el cromosoma X inactivo se condensa y se puede observar en diversos tipos celulares, casi siempre cerca de la membrana nuclear, en forma de **cuerpo de Barr,** también llamado cromatina sexual (fig. 22-3). Así, existe un cuerpo de Barr por cada cromosoma X adicional en la célula. Asimismo, el cromosoma X inactivo se observa como un pequeño "palillo de tambor" de cromatina que se proyecta desde el núcleo en 1 a 15% de los leucocitos polimorfonucleares en la mujer pero no en el varón (fig. 22-3).

EMBRIOLOGÍA DEL APARATO REPRODUCTOR HUMANO

Desarrollo de las gónadas

En cada lado del embrión, se forma una gónada primitiva a partir del tubérculo genital, condensación de tejido ubicado cerca de la glándula suprarrenal. En la gónada, aparece una **corteza** y una **médula**. Hasta la sexta semana de desarrollo, estas estructuras son idénticas en ambos géneros. En el embrión de género masculino, desde el punto de vista genético, en la médula se forma un testículo durante la séptima y la octava semanas y la corteza muestra regresión. Aparecen las células de Leydig y Sertoli y se secretan testosterona y sustancia inhibidora de los conductos de Müller. En el embrión de género genético femenino, la corteza se convierte en el ovario y la médula sufre regresión. El ovario embrionario no libera hormonas. El tratamiento hormonal de la madre no repercute en la diferenciación gonadal (a diferencia de la de conductos y genital) en el ser humano, en comparación con lo que ocurre en algunos animales de experimentación.

Embriología de los genitales

La embriología de las gónadas se resume en las figuras 22-4 y 22-5. Hacia la séptima semana de gestación, el embrión posee conductos

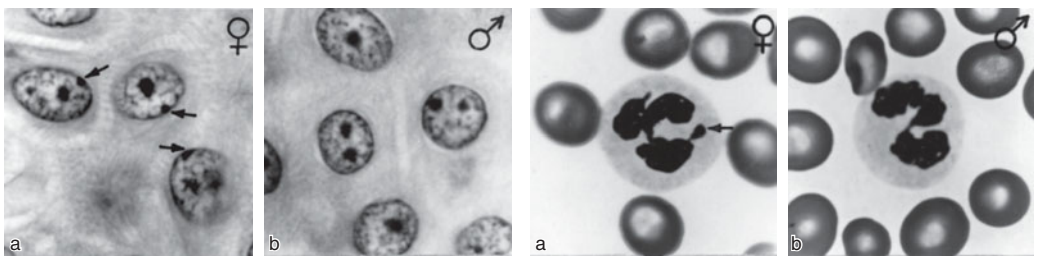


FIGURA 22-3 Izquierda: cuerpo de Barr (flechas) en la capa de células espinosas epidérmicas. **Derecha:** apéndice nuclear ("palillo de tambor") señalado con la flecha en los leucocitos. (Reproducido con autorización de Grumbach MM, Barr ML: Cytologic tests of chromosomal sex in relation to sex anomalies in man. Recent Prog Horm Res 1958;14:255-324.)

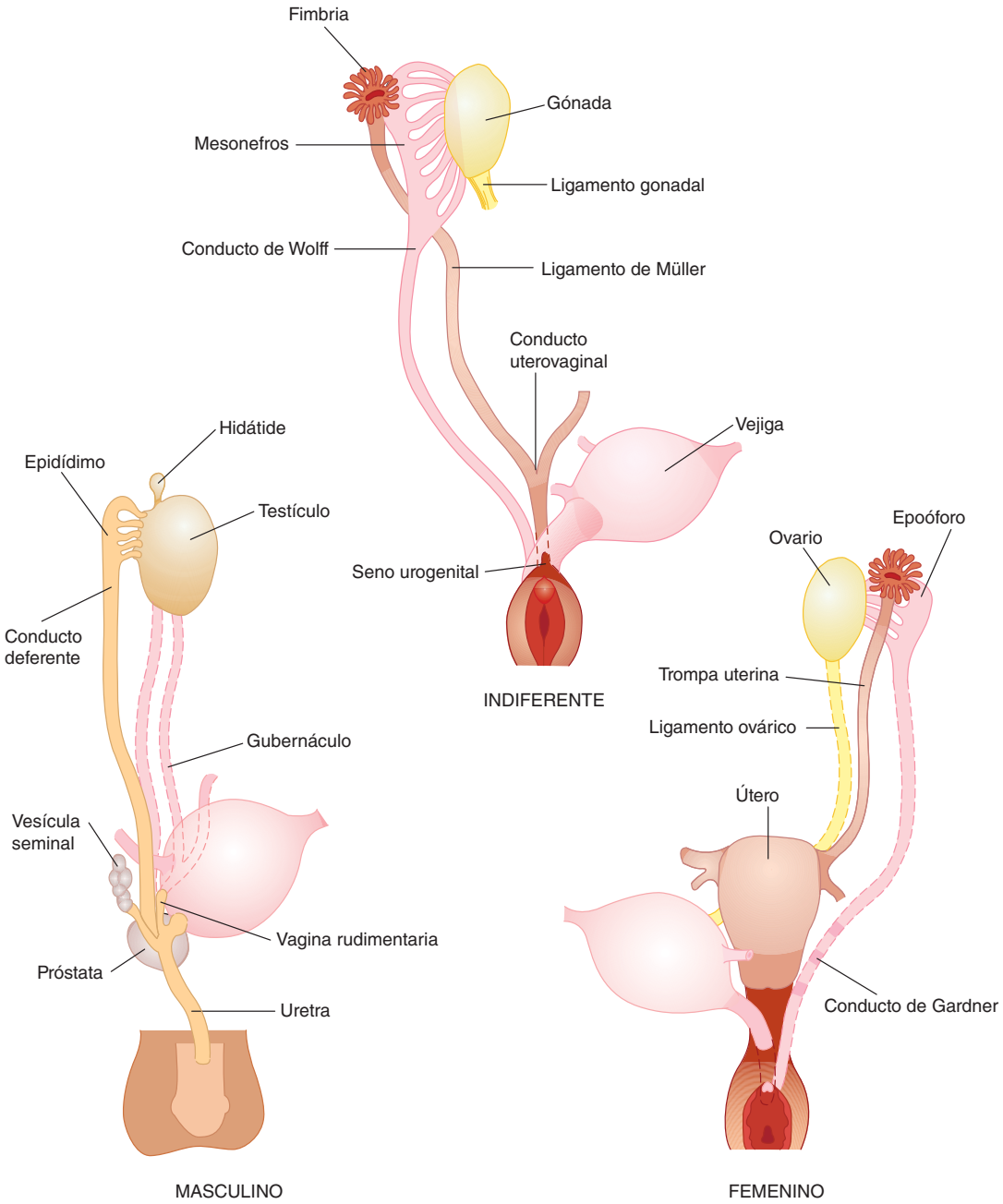


FIGURA 22-4 Diferenciación embrionaria de los genitales internos masculinos y femeninos (conductos genitales) a partir de los conductos de Wolff (masculino) y Müller (femenino). (Reproducido con autorización de Wilson JD, Foster DW (eds). *Williams Textbook of Endocrinology,* 7th ed. Saunders, 1985.)

genitales primordiales tanto masculinos como femeninos (fig. 22-4). En el feto sano de género femenino, los conductos de Müller se transforman en salpinges (oviductos) y útero. En el feto sano de género masculino los conductos de Wolff, uno a cada lado, se transforman en epidídimo y vasos deferentes. Los genitales externos son bipotenciales hasta la octava semana (fig. 22-5). Luego, la hendidura urogenital desaparece y se forman los genitales masculinos o en su defecto, permanece abierta y se constituyen los genitales femeninos.

Cuando el embrión posee testículos funcionales, se forman los genitales internos y externos masculinos. Las células de Leydig del testículo fetal secretan testosterona y las células de Sertoli liberan **sustancia inhibidora de los conductos de Müller** (MIS). Esta sustancia es un homodímero de 536 aminoácidos que forma parte de la superfamilia de factores β transformadores del crecimiento (TGF-β), la cual comprende las inhibinas y las activinas.

Tanto la sustancia inhibidora de los conductos de Müller como la testosterona actúan de manera unilateral sobre los genitales

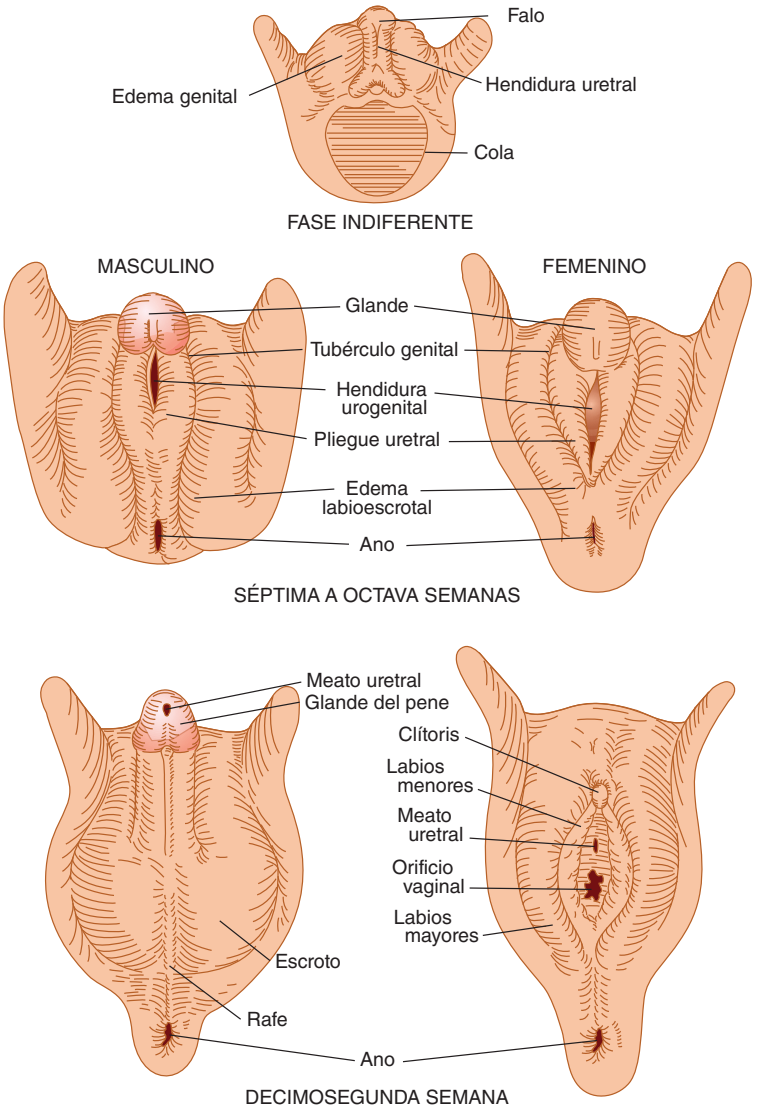


FIGURA 22-5 **Diferenciación de los genitales externos masculinos y femeninos a partir de las estructuras primordiales indiferenciadas en el embrión.**

internos, frente a los externos. Dicha sustancia inhibidora propicia regresión de los conductos de Müller por apoptosis en el lado donde se secreta y la testosterona fomenta el desarrollo de los vasos deferentes y estructuras afines a partir de los conductos de Wolff. El metabolito de la testosterona, la dihidrotestosterona, induce la formación de los genitales externos masculinos y las características sexuales secundarias masculinas (fig. 22-6).

Las células de Sertoli continúan secretando sustancia inhibidora de los conductos de Müller, la cual en niños de uno a dos años de edad, llega a una concentración plasmática promedio de 48 ng/ml. Luego, desciende hasta una cifra reducida en la pubertad y así persiste el resto de la vida. En niñas, las células de la granulosa de los folículos ováricos pequeños generan sustancia inhibidora de los conductos de Müller, pero la concentración plasmática es muy reducida o indetectable hasta la pubertad. Más adelante, la concentración plasmática de dicha sustancia es similar a la del varón adulto, que es de casi 2 ng/ml. Aún no se conocen las funciones de la sustancia inhibidora de los conductos de Müller después de la vida embrionaria, pero probablemente participa en la maduración de las células germinativas en ambos géneros y en la regulación del descenso testicular en niños.

Desarrollo del cerebro

Por lo menos en algunas especies, la embriología del cerebro y los genitales externos depende en parte de los andrógenos al principio de la vida. En ratas, el contacto breve con los andrógenos durante los primeros días de vida, da pie a una conducta sexual de patrón masculino y una regulación hipotalámica de la secreción de gonadotropinas después de la pubertad también de corte masculino. En ausencia de andrógenos, el patrón es femenino (véase cap. 17). En monos, se observan efectos similares en la conducta sexual por el

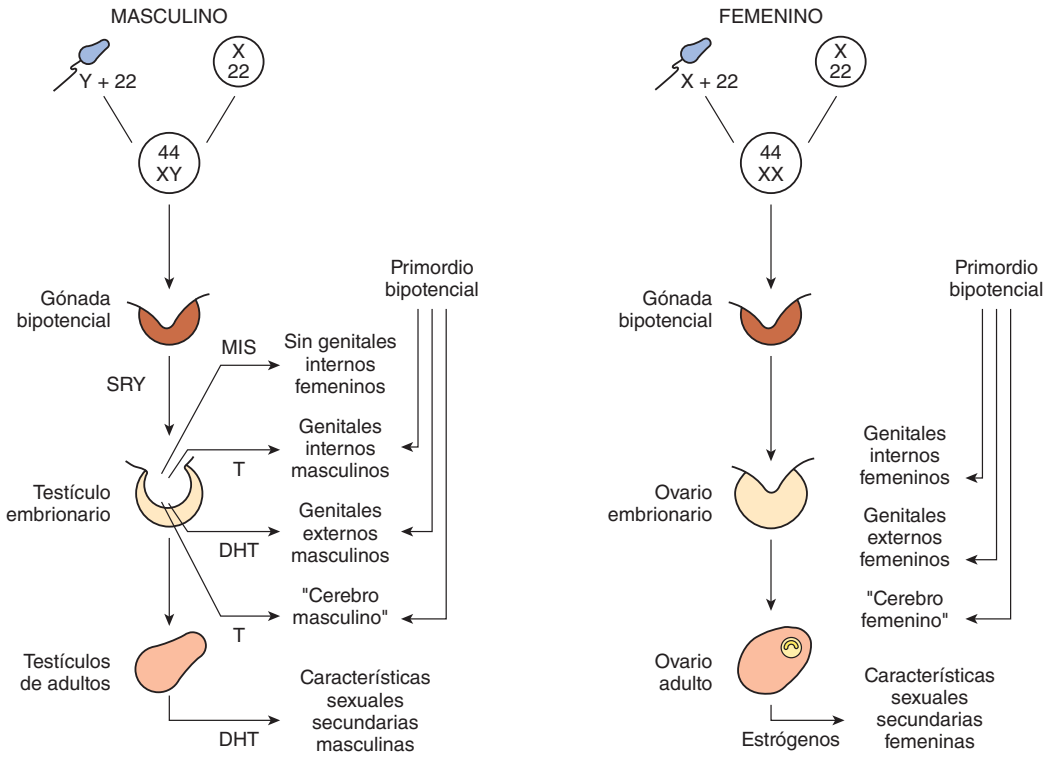


FIGURA 22-6 Esquema de la definición, la diferenciación y la embriología sexual en el ser humano. MIS, sustancia inhibidora de los conductos de Müller; T, testosterona; DHT, dihidrotestosterona.

contacto con andrógenos dentro del útero, pero el modelo de secreción de gonadotropinas sigue siendo cíclico. Asimismo, el contacto del feto humano de género femenino con andrógenos causa efectos masculinizantes importantes sobre la conducta. Sin embargo, las mujeres con síndrome adrenogenital por deficiencia congénita de las enzimas adrenocorticales (véase cap. 20) tienen ciclos menstruales normales cuando reciben cortisol. Como consecuencia, el ser humano, al igual que el mono, conserva su patrón cíclico de secreción gonadotrópica, no obstante el contacto intrauterino con andrógenos.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL ABERRANTE

Anomalías cromosómicas

Con base en la reseña anterior, es posible concluir que las anomalías del desarrollo sexual son consecutivas a alteraciones genéticas u hormonales, además de otras influencias teratógenas inespecíficas. En el **cuadro 22-1**, se enumeran los principales tipos de anomalías.

La falta de disyunción de los cromosomas sexuales durante la primera división meiótica, genera trastornos definidos **(recuadro clínico 22-1; fig. 22-7)**. La meiosis es un proceso de dos fases y, si bien la falta de disyunción casi siempre ocurre durante la primera división meiótica, también puede ocurrir en la segunda, lo cual originaría anomalías cromosómicas más complejas. Además, al principio de algunas divisiones mitóticas después de la fertilización, se produce una ausencia de disyunción o se pierde un cromosoma sexual. La consecuencia de las mitosis erróneas en el cigoto temprano es el **mosaicismo**, donde dos o más poblaciones de células poseen distintos complementos cromosómicos. El **hermafroditismo verdadero,** trastorno en el cual el individuo posee tanto ovarios como testículos, quizá es consecutivo al mosaicismo XX/XY y otros patrones similares, aunque también son posibles otras aberraciones genéticas.

Otra anomalía cromosómica es la transposición de algunas regiones cromosómicas a otros cromosomas. Hay personas de género genético masculino con cariotipo XX puesto que el brazo corto del cromosoma Y del padre se transpuso con el cromosoma X paterno durante la meiosis y recibieron ese cromosoma X junto con el de la madre. Asimismo, la supresión de la porción pequeña del cromosoma Y que contiene SRY, produce mujeres con cariotipo XY.

Anomalías hormonales

Por lo regular, el desarrollo de los genitales externos masculinos responde a los andrógenos secretados por los testículos embrionarios, pero también se desarrollan en los individuos de género femenino genético expuestos a andrógenos provenientes de otros orígenes durante la octava a decimotercera semanas de gestación. El síndrome resultante se denomina **seudohermafroditismo femenino.** Un seudohermafrodita es un individuo con constitución genética y gónadas de un género y genitales del otro. Después de la decimotercera semana los genitales ya se han constituido, pero el contacto con andrógenos origina hipertrofia de clítoris. El seudohermafroditismo

CUADRO 22-1 Clasificación de los principales trastornos de la diferenciación sexual en el ser humano[a]

Trastornos cromosómicos
Disgenesia gonadal (XO y variantes)
"Superhembras" (XXX)
Disgenesia de los túbulos seminíferos (XXY y variantes)
Hermafroditismo verdadero
Trastornos embrionarios
Seudohermafroditismo femenino
Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante del feto
Exceso de andrógenos maternos
Tumor virilizante de ovario
Yatrógenos: tratamiento con andrógenos o algunos progestágenos sintéticos
Seudohermafroditismo masculino
Resistencia a los andrógenos
Desarrollo testicular anormal
Deficiencia congénita de 17α hidroxilasa
Hiperplasia suprarrenal congénita por bloqueo en la formación de pregnenolona
Anomalías no hormonales diversas

[a]La magnitud de muchos de estos síndromes varía de manera considerable, por lo que sus manifestaciones también son diversas.

femenino se debe a hiperplasia suprarrenal virilizante congénita (véase cap. 20) o a la administración de andrógenos a la madre. Por otro lado, una causa de genitales externos femeninos en un individuo de género genético masculino (**seudohermafroditismo masculino**) es un desarrollo testicular deficiente. Como los testículos también secretan sustancia inhibidora de los conductos de Müller, los individuos de género genético masculino con testículos anómalos también poseen genitales internos femeninos.

Otra causa de seudohermafroditismo masculino es la **resistencia androgénica,** donde las hormonas masculinas no pueden ejercer todas sus acciones sobre los tejidos por diversas alteraciones congénitas. Una variedad de resistencia androgénica es la **deficiencia de 5α reductasa,** donde las enzimas encargadas de la producción de dihidrotestosterona, que corresponde a la forma activa de la testosterona, es deficiente **(fig. 22-8)**. Las consecuencias de esta carencia se describen en el capítulo 23. Otros tipos de resistencia androgénica son causados por diversas mutaciones en el gen del receptor androgénico y los trastornos resultantes en la función de los receptores varían de muy leves a graves. Las anomalías leves provocan infertilidad con o sin ginecomastia. Cuando se pierde por completo la función de los receptores, el resultado es el **síndrome del testículo feminizante**, hoy conocido como **síndrome de resistencia androgénica completa**. En este trastorno, existe sustancia inhibidora de los conductos de Müller y se produce testosterona en cantidad normal o incluso abundante. Los genitales externos son femeninos, pero la vagina es ciega puesto que no hay genitales internos femeninos. En la pubertad, las mamas crecen en las personas con este síndrome. Por lo general, el síndrome permanece sin

RECUADRO CLÍNICO 22-1

Anomalías cromosómicas

Una alteración establecida en la gametogénesis es la **no disyunción**, fenómeno en el cual un par de cromosomas no se separa, de manera que ambos se transfieren a una de las células hijas durante la meiosis. En la figura 22-7, se muestran cuatro de los cigotos anómalos que se forman como resultado de la no disyunción de uno de los cromosomas X durante la ovogénesis. En las mujeres con un cariotipo XO, las gónadas son rudimentarias o están ausentes, así que se forman genitales externos femeninos, la talla es baja y a menudo hay otras alteraciones congénitas concomitantes sin maduración sexual durante la pubertad. Este síndrome se denomina **disgenesia gonadal**, **agenesia ovárica** o **síndrome de Turner**. Los individuos con un cariotipo XXY, que es la anomalía más frecuente de los cromosomas sexuales, tienen genitales masculinos. Durante la pubertad, la secreción de testosterona suele ser suficiente como para que aparezcan características masculinas, pero los túbulos seminíferos se encuentran alterados y la frecuencia de retraso mental es mayor comparado con lo normal. Este síndrome se conoce como **disgenesia de los túbulos seminíferos** o **síndrome de Klinefelter**. El patrón XXX ("superhembras") ocupa el segundo lugar solo después del cariotipo XXY y quizá es todavía más frecuente en la población general puesto que no se acompaña de anomalías características. La combinación YO probablemente es letal.

La no disyunción del cromosoma 21 produce la **trisomía 21**, trastorno cromosómico ligado al **síndrome de Down**. El cromosoma 21 adicional es normal, así que el síndrome de Down es un caso puro de un exceso de genes que genera alteraciones.

Hay muchas otras anomalías cromosómicas y enfermedades causadas por defectos de un solo gen. Por lo general, estos trastornos se diagnostican dentro del útero al analizar las células fetales en una muestra de líquido amniótico obtenida al introducir una aguja a través de la pared abdominal (**amniocentesis**) o, en las primera etapas del embarazo, al examinar las células fetales recolectadas mediante una biopsia con aguja de las vellosidades coriónicas (**obtención de muestra de las vellosidades coriónicas**).

AVANCES TERAPÉUTICOS

Muchos de los síndromes mencionados ejercen efectos en múltiples órganos y sistemas y es importante vigilar con gran cuidado a los pacientes por medio de una estrategia multidisciplinaria para impedir las consecuencias de defectos cardiovasculares, infecciones que son consecuencia de malformaciones en el aparato urinario y en los riñones y el impacto psicológico que tienen las consecuencias en la reproducción. Las niñas con síndrome de Turner y manifestaciones de insuficiencia gonadal también reciben estrógenos en dosis bajas a fin de inducir la pubertad, seguido de la reposición gradual de las concentraciones de estrógenos propios de la maduración, para permitir la feminización. En cambio, los pacientes de síndrome de Klinefelter suelen recibir complementos de andrógenos para mejorar la virilización y la libido.

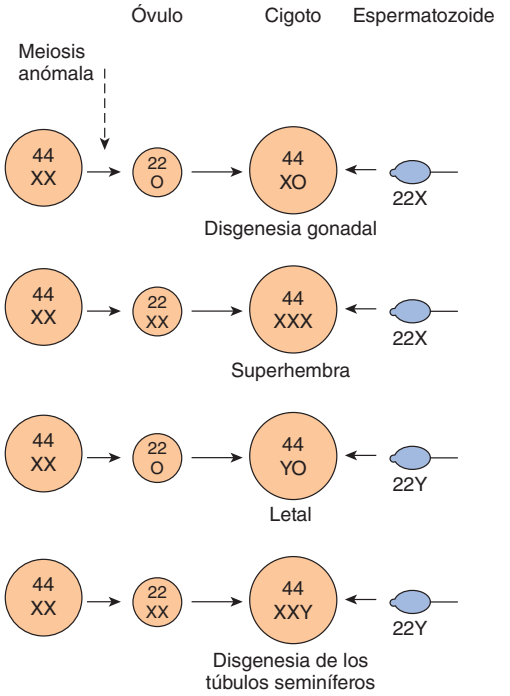


FIGURA 22-7 Resumen de las cuatro anomalías posibles causadas por la no disyunción materna de los cromosomas sexuales al momento de la meiosis. Se cree que la combinación YO es letal y que el feto muere dentro del útero.

diagnosticar hasta que las mujeres buscan atención médica por la ausencia de la menstruación.

Se debe señalar que los individuos de género genético masculino con bloqueo congénito en la formación de pregnenolona, son seudohermafroditas, puesto que los andrógenos tanto testiculares como suprarrenales normalmente se forman a partir de dicha sustancia. Asimismo, ocurre seudohermafroditismo masculino cuando hay deficiencia congénita de 17α-hidroxilasa (véase cap. 20).

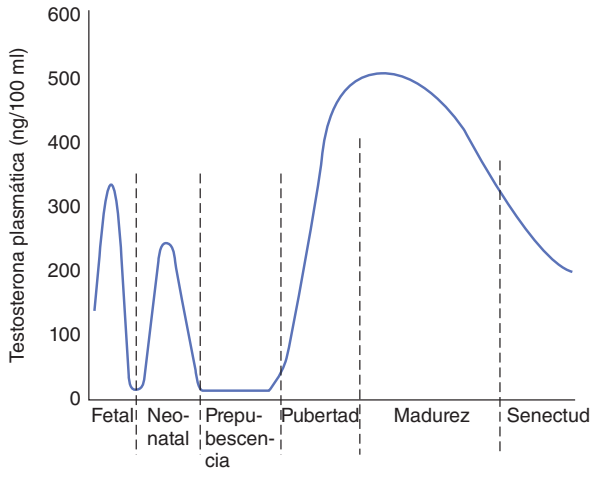


FIGURA 22-8 Concentración plasmática de testosterona a diferentes edades del varón.

PUBERTAD

Como ya se mencionó, antes del nacimiento el feto de género masculino sufre una descarga en la secreción de testosterona (véase cap. 23). En el periodo neonatal, aparece otra descarga con función desconocida, pero luego las células de Leydig permanecen latentes. En mamíferos, sigue un periodo en el cual las gónadas de ambos géneros se conservan latentes hasta que son activadas por las gonadotropinas secretadas en la hipófisis para concretar la maduración final del aparato reproductor. Este periodo de maduración final se conoce como **adolescencia**. A menudo también se le llama **pubertad**, si bien esta, estrictamente hablando, es el periodo donde las funciones endocrina y gametógena de las gónadas se han desarrollado hasta el punto en que es posible la reproducción. En niñas, el primer acontecimiento es la **telarquia**, que corresponde al crecimiento de las glándulas mamarias, seguido de **pubarquia**, crecimiento de vello púbico y axilar y, más tarde la **menarquia**, primera menstruación. Por lo regular, los primeros periodos menstruales son anovulatorios y la ovulación se regulariza alrededor de un año después. A diferencia de lo que sucede en el adulto, la exclusión de las gónadas desde la etapa del recién nacido hasta la pubertad, provoca un pequeño aumento en la secreción de gonadotropinas, de manera que las hormonas gonadales no interrumpen la secreción de gonadotropinas. En niñas de siete a 10 años de edad, la secreción de estrógenos y andrógenos aumenta lentamente antes de la elevación más rápida durante la adolescencia **(fig. 22-9)**.

La edad de la pubertad es variable. En Europa y Estados Unidos, ha estado disminuyendo a velocidad de uno a tres meses por decenio durante más de 175 años. En Estados Unidos, la pubertad casi siempre ocurre entre los ocho y los 13 años de edad en niñas y entre los nueve y los 14 años de vida en niños.

Otro acontecimiento observado durante la pubertad en el ser humano es el aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales (fig. 20-12). El inicio de este fenómeno se conoce como **adrenarquia**. Esta comienza entre los ocho y los 10 años de edad en niñas y de los 10 a 12 años de vida en niños. La concentración de dehidroepiandrosterona (DHEA) alcanza su punto máximo alrededor de los 25 años en la mujer, un poco después en comparación con el varón. Aquélla desciende con lentitud hasta una cifra reducida en las personas de edad avanzada. Al parecer el incremento se debe a un aumento en la actividad de la 17α-hidroxilasa.

Regulación del inicio de la pubertad

Las gónadas de los niños se pueden estimular con gonadotropinas; sus hipófisis contienen gonadotropinas y sus hipotálamos, hormonas liberadoras de gonadotropinas (GnRH) (véase cap. 17). No obstante, tales gonadotropinas no se secretan. En monos inmaduros, es posible estimular ciclos menstruales normales por medio de la inyección pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas, los cuales persisten siempre y cuando se prolongue la inyección pulsátil. Por tanto, al parecer la secreción pulsátil de dicha hormona es la que incita el inicio de la pubertad. Desde el nacimiento hasta la pubertad, existe un mecanismo nervioso que impide la liberación pulsátil normal de tal hormona. No se conoce la naturaleza del mecanismo que inhibe al generador pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas, pero se sabe que hay uno o varios genes productores de sustancias estimuladoras de la secreción de hormona liberadora de gonadotropina, y una posibilidad interesante es la inhibición de estos genes antes de la pubertad **(recuadro clínico 22-2)**.

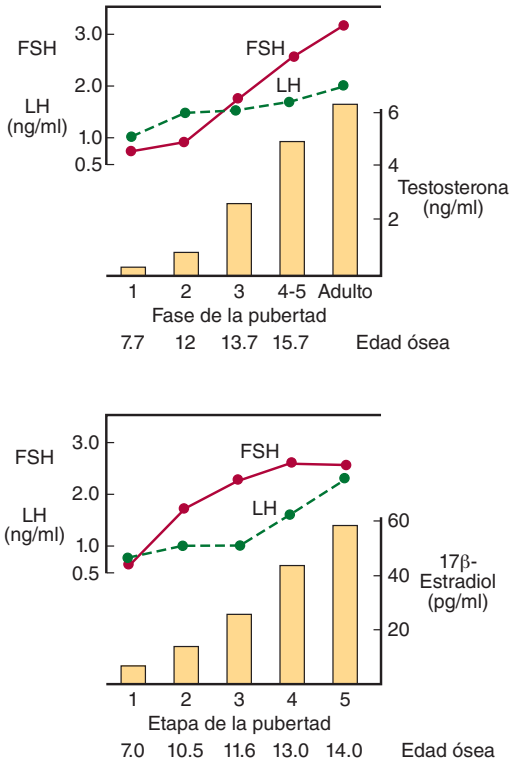


FIGURA 22-9 Cambios en las concentraciones plasmáticas de las hormonas durante la pubertad en niños (arriba) y niñas (abajo). La primera fase de la pubertad es la preadolescencia en ambos géneros. En niños, la segunda fase se caracteriza por el crecimiento inicial de los testículos; la fase 3, por crecimiento del pene; la fase 4, por el crecimiento del glande del pene y, la fase 5, por los genitales del adulto. En niñas, la fase 2 se caracteriza por la presencia de botones mamarios; la fase 3, por la elevación y el crecimiento de las glándulas mamarias; la fase 4, por la proyección de las aréolas y, la fase 5, por las glándulas mamarias de la mujer adulta. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante. (Modificado y reproducido con autorización de Berenberg SR [editor]: *Puberty: Biologic and Psychosocial Components.* HE Stenfoert Kroese BV, 1975.)

PUBERTAD PRECOZ Y TARDÍA

Precocidad sexual

En el cuadro 22-2 se muestran las causas principales de desarrollo sexual precoz en el ser humano. Este desarrollo temprano de las características sexuales secundarias sin gametogénesis, es consecutivo a la exposición anómala de los varones inmaduros a andrógenos o de las mujeres a estrógenos. Dicho síndrome se debe llamar **seudopubertad precoz** para distinguirlo de la **pubertad precoz verdadera** originada por un patrón púber normal en la secreción hipofisiaria de gonadotropinas.

La pubertad precoz constitucional es aquélla en la que es imposible definir una causa y es más frecuente en niñas en comparación con niños. En ambos géneros, los tumores o las infecciones del hipotálamo generan pubertad precoz. De hecho, en una serie muy grande de casos, el síntoma endocrino más frecuente de trastorno hipotalámico fue la pubertad precoz. En animales de experimentación, es posible generar esta última por medio de lesiones hipotalámicas. Al parecer las lesiones interrumpen el trayecto que normalmente detiene la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas. En algunos casos de pubertad precoz se identifican tumores hipofisiarios, pero la evidencia indica que estas neoplasias acompañan a la pubertad precoz solo cuando hay una lesión secundaria del hipotálamo.

En ocasiones, se observa gametogénesis y esteroidogénesis tempranas sin un patrón pubescente en la secreción de gonadotropinas (precocidad independiente de las gonadotropinas). Por lo menos en algunos casos de esta enfermedad, la sensibilidad de los receptores de hormona luteinizante a las gonadotropinas aumenta por una mutación activadora en la proteína G que une a los receptores con la adenilil ciclasa.

RECUADRO CLÍNICO 22-2

Leptina

Desde hace tiempo se dice que es necesario alcanzar cierto peso corporal para que inicie la pubertad. Como consecuencia, las mujeres jóvenes que realizan ejercicio extenuante reducen su peso y dejan de menstruar (igual que las niñas con anorexia nerviosa). Si estas niñas empiezan a comer y a aumentar de peso, menstrúan de nuevo, esto es, "vuelven a la pubertad". Ahora se sabe que la leptina, hormona de la saciedad secretada por los adipositos, quizá constituye el enlace entre el peso corporal y la pubertad. Los ratones obesos ob/ob que no pueden elaborar leptina son infértiles y su fertilidad se restablece con inyecciones de esta sustancia. Asimismo, el tratamiento con leptina induce la pubertad precoz en hembras inmaduras de ratón. Sin embargo, la manera como aquélla participa en el contexto de la pubertad todavía se desconoce.

CUADRO 22-2 Clasificación de las causas de precocidad sexual en el ser humano

Pubertad precoz verdadera
Constitucional
Cerebrales: trastornos que abarcan la porción posterior del hipotálamo
Tumores
Infecciones
Anomalías embrionarias
Precocidad independiente de las gonadotropinas
Seudopubertad precoz (sin espermatogénesis ni desarrollo ovárico)
Glándulas suprarrenales
Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante
Tumores secretores de andrógenos (en varones)
Tumores secretores de estrógenos (en mujeres)
Gonadales
Tumores testiculares de células de Leydig
Tumores ováricos de células de la granulosa
Varios

RECUADRO CLÍNICO 22-3

Hiperprolactinemia

Hasta 70% de los pacientes con adenomas cromófobos de la adenohipófisis presenta una concentración de prolactina plasmática elevada. En algunos casos, tal incremento se debe a la lesión del tallo hipofisiario, pero en casi todos los casos, los tumores celulares son los que secretan la hormona. La hiperprolactinemia puede causar galactorrea, aunque en muchos individuos no se observan alteraciones endocrinas. Por el contrario, la mayoría de las mujeres con galactorrea tiene una concentración normal de prolactina; solo se observa incremento en menos de 33% de las pacientes con este trastorno.

Otra observación interesante es que entre 15 y 20% de las mujeres con amenorrea secundaria tiene prolactina alta y, cuando la secreción de prolactina disminuye, se restablecen los ciclos menstruales y la fertilidad. La prolactina genera amenorrea al bloquear la acción de las gonadotropinas sobre los ovarios, pero aún se debe comprobar de manera definitiva esta hipótesis. El hipogonadismo originado por las prolactinomas, se acompaña de osteoporosis por deficiencia estrogénica.

Como se mencionó antes, la hiperprolactinemia en varones se acompaña de disfunción eréctil e hipogonadismo, los cuales desaparecen cuando disminuye la secreción de prolactina.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El uso de fármacos de prescripción es una causa frecuente de hiperprolactinemia. La secreción de prolactina por parte de la hipófisis queda suprimida por una sustancia cerebral, la dopamina. El empleo de medicamentos que antagonizan los efectos de la dopamina hacen que la hipófisis secrete prolactina. Ejemplo de algunos fármacos que ocasionan hiperprolactinemia son el tranquilizante mayor haloperidol y las fenotiacinas, muchos antipsicóticos y la cisaprida, que se administra para tratar las náuseas y el reflujo gastroesofágico en pacientes con cáncer. En la medida de lo posible, se debe interrumpir el uso del fármaco del que se sospecha ser el causante de la hiperprolactinemia, o ajustar sus dosis. Sea cual sea el origen, el tratamiento se orienta a restaurar las concentraciones normales de prolactina y evitar los efectos supresores en los ovarios y conservar la densidad ósea. Los agonistas de la dopamina también son beneficiosos en muchos casos, incluido el prolactinoma, y pueden usarse en pacientes en quienes es imposible dejar de usar el fármaco desencadenante.

Pubertad tardía o ausente

La edad normal en la cual pueden aparecer los cambios de la pubertad es tan variable que es imposible considerarla como tardía hasta que la menstruación falta después de los 17 años de edad o no se presente desarrollo testicular ulterior a los 20 años de vida. La falta de maduración por panhipopituitarismo se acompaña de enanismo y datos de otras alteraciones endocrinas. Los pacientes con patrón cromosómico XO y disgenesia gonadal también son enanos. En algunos individuos, la pubertad se retrasa aunque se observen gónadas y las demás funciones endocrinas sean normales. En el varón, este cuadro clínico se denomina **eunucoidismo** y, en la mujer, **amenorrea primaria** (recuadro clínico 22-3).

MENOPAUSIA

En la mujer, los ovarios dejan de responder a las gonadotropinas con la edad y su función desciende de manera paulatina hasta que desaparecen los ciclos sexuales (**menopausia**). Esta falta de respuesta se asocia con una reducción en el número de folículos primordiales, lo cual además constituye la causa, que se desencadena al momento del inicio de la menopausia (fig. 22-10). Los ovarios ya no secretan suficiente progesterona ni 17β-estradiol y generan una pequeña cantidad de estrógenos gracias a la aromatización de la androstenediona en los tejidos periféricos (véase cap. 20). El útero y la vagina se atrofian de modo gradual. Conforme disminuye la retroalimentación negativa de los estrógenos y la progesterona, la secreción de hormona foliculoestimulante aumenta y su concentración plasmática se eleva de manera considerable, mientras la concentración de hormona luteinizante permanece moderadamente alta. Las hembras de edad avanzada de ratones y ratas tienen periodos prolongados de diestro y una mayor secreción de gonadotropinas. En la mujer, la menopausia es precedida por una etapa llamada perimenopausia, que puede durar hasta 10 años. Durante la perimenopausia las concentraciones de FSH aumentan antes de que se observe un incremento en las de LH, y ello se debe a la disminución del estrógeno, la progesterona e inhibinas, por lo que se tornan irregulares las menstruaciones; todo lo

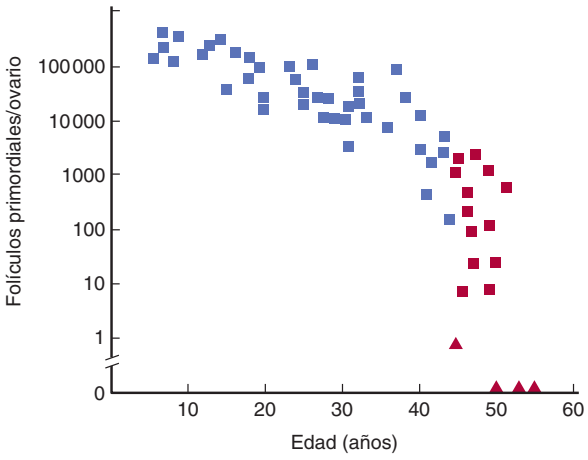


FIGURA 22-10 Número de folículos primordiales en cada ovario en mujeres de diferentes edades. Cuadros azules, mujeres premenopáusicas (menstruaciones regulares); cuadros rojos, mujeres perimenopáusicas (menstruaciones irregulares por lo menos durante un año); triángulos rojos, mujeres posmenopáusicas (sin menstruación por lo menos durante un año). Nótese que la escala vertical es logarítmica y que los valores son de un ovario en lugar de los dos. (Reproducido con autorización de Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF: Follicular depletion during the menopausal transition: Evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. J Clin Endocrinol Metab 1987;Dec;65(6):1231-1237.)

anterior por lo regular sucede entre los 45 y 55 años. La edad promedio en que comienza la menopausia es de 52 años.

La pérdida de la función ovárica causa síntomas, como sensación de calor que se propaga del tronco a la cara (bochornos) y diaforesis nocturna. Además, el comienzo de la menopausia aumenta el riesgo de padecer algunas enfermedades, como osteoporosis, cardiopatía isquémica y nefropatía.

Se dice que 75% de las mujeres menopáusicas manifiesta bochornos, los cuales persisten de manera intermitente hasta 40 años. Asimismo, estos aparecen en caso de menopausia precoz o por ooforectomía bilateral, y se previenen con tratamiento estrogénico; también surgen luego de la castración en varones. Su causa se desconoce. Sin embargo, coinciden con las concentraciones máximas de hormona luteinizante. Esta última se secreta en forma de descargas episódicas o pulsátiles a intervalos de 30 o 60 min o más (**secreción cíclica horaria**), y en ausencia de hormonas gonadales, estas descargas son numerosas. Cada bochorno inicia con una descarga. No obstante, la hormona luteinizante misma no es la causa de los síntomas, puesto que estos persisten una vez que se extirpa la hipófisis. Por el contrario, al parecer algún acontecimiento sensible a los estrógenos en el hipotálamo es el que inicia tanto la liberación de hormona luteinizante como el bochorno.

La función de los testículo tiende a descender lentamente con la edad pero no se sabe si hay una "menopausia masculina" (**andropausia**) similar a la que ocurre en la mujer.

APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

CICLO MENSTRUAL

El aparato reproductor femenino **(fig. 22-11)**, a diferencia del masculino, sufre una serie de cambios cíclicos regulares que, desde el punto de vista teleológico, se deben considerar como preparaciones periódicas para la fertilización y el embarazo. En el ser humano y otros primates, el ciclo es **menstrual** y su característica más notable es la hemorragia vaginal periódica con la descamación de la mucosa uterina (**menstruación**). La duración del ciclo en la mujer es variable, pero el promedio es de 28 días desde el inicio de un periodo menstrual hasta el inicio del siguiente. Por costumbre, los días del ciclo se numeran, empezando con el primer día de la menstruación.

Ciclo ovárico

Desde el momento del nacimiento, bajo la cápsula ovárica se observan numerosos **folículos primordiales**. Cada uno contiene un óvulo inmaduro (fig. 22-11). Al principio de cada ciclo, varios folículos crecen y se forma una cavidad alrededor del óvulo (**antro ovárico**). Esta cavidad se llena de líquido folicular. En el ser humano, por lo general uno de los folículos de un ovario empieza a crecer rápidamente alrededor del sexto día y se convierte en el **folículo dominante,** mientras los otros sufren regresión con formación de **folículos atrésicos**. Uno de los mecanismos que intervienen en el proceso de atresia es la apoptosis. No se sabe la manera como se selecciona al folículo dominante en esta **fase folicular** del ciclo menstrual, pero al parecer se relaciona con el potencial del folículo para secretar los estrógenos necesarios para su maduración final. Cuando una mujer recibe preparaciones de gonadotropinas hipofisiarias humanas altamente purificadas por medio de una inyección, varios folículos crecen de modo simultáneo.

En la figura 22-11 se muestra la estructura de un folículo ovárico en crecimiento (**de Graaf**). La fuente principal de estrógenos circulantes es el grupo de células de la granulosa de los ovarios; no obstante, las células de la **teca interna** del folículo son necesarias para la producción estrogénica, puesto que secretan andrógenos, los cuales son aromatizados hasta formar estrógenos en las células de la granulosa.

Alrededor del día 14 del ciclo, el folículo distendido se rompe y el óvulo sale hacia la cavidad abdominal. Este fenómeno se denomina **ovulación**. El óvulo es recibido por la fimbria de las trompas uterinas (oviductos), es transportado hasta el útero y a menos que ocurra fertilización, sale a través de la vagina.

El folículo roto en el momento de la ovulación se llena rápidamente de sangre, formando lo que en ocasiones se conoce como **cuerpo hemorrágico**. Cuando el folículo sangra ligeramente hacia la cavidad abdominal, provoca irritación peritoneal acompañada de dolor pélvico intermenstrual. Las células de la teca y la granulosa que revisten al folículo proliferan rápidamente y la sangre coagulada es sustituida por **células lúteas,** formando el **cuerpo lúteo** (dichas células contienen abundantes lípidos y son de color amarillento)**.** De esta manera, empieza la **fase lútea** del ciclo menstrual, durante la cual las células lúteas secretan estrógenos y progesterona. El crecimiento del cuerpo lúteo depende de su riego; se ha demostrado que para este acontecimiento es indispensable el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (véase cap. 31).

Si se produce embarazo, el cuerpo lúteo persiste y las menstruaciones desaparecen hasta después del parto. En ausencia de embarazo, el cuerpo lúteo empieza a degenerar unos cuatro días antes de la siguiente menstruación (día 24 del ciclo) y finalmente es sustituido por tejido cicatricial, formando el **cuerpo albicans (blanco).**

El ciclo ovárico en otros mamíferos es similar, pero muchas especies ovulan varios folículos y dan a luz a varios productos al mismo tiempo. En algunas subespecies de mamíferos se forma cuerpo lúteo, mas no en otras.

En el ser humano, no se forman óvulos nuevos después del nacimiento. En el curso del desarrollo fetal, los ovarios contienen cerca de siete millones de folículos primordiales. No obstante, muchos sufren atresia (involución) antes del nacimiento y otros se pierden después del mismo. En el momento del nacimiento, las mujeres poseen alrededor de 2 millones de óvulos, pero 50% es atrésico. El millón sano es objeto de la primera parte de la primera división meiótica en este momento y entra en una interrumpida profase, en la cual aquellos que sobreviven persisten hasta la madurez. La atresia continúa durante el desarrollo y el número de óvulos en ambos ovarios en el transcurso de la pubertad es menor de 300 000 (fig. 22-10). Normalmente solo madura uno de estos óvulos por ciclos (o alrededor de 500 durante la vida reproductiva normal); el resto degenera. Justo antes de la ovulación, termina la primera división meiótica. Una de las células hijas, el **ovocito secundario,** recibe la mayor parte del citoplasma, mientras la otra, el **primer cuerpo polar**, se fragmenta y desaparece. El segundo ovocito empieza de inmediato la segunda división meiótica, pero esta se detiene durante la metafase y concluye solo cuando un espermatozoide penetra al ovocito. En este momento, se desprende el **segundo cuerpo polar** y el óvulo

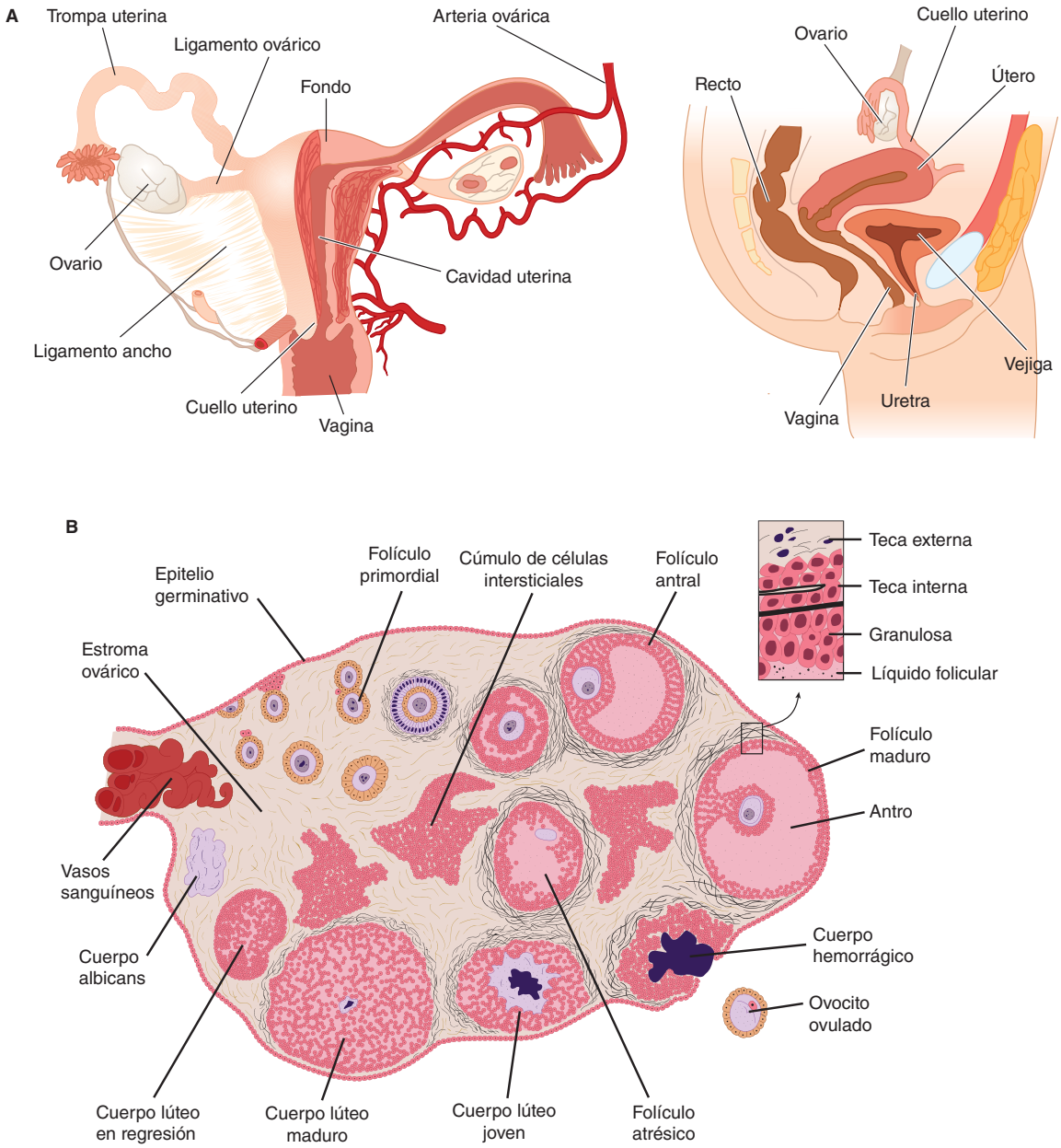


FIGURA 22-11 **Anatomía funcional del aparato reproductor femenino.** Los órganos del aparato reproductor femenino comprenden ovarios, útero, trompas uterinas y glándulas mamarias. Se muestra el desarrollo secuencial de un folículo, la formación del cuerpo lúteo y la atresia folicular.

fertilizado procede hasta formar un individuo nuevo. La pausa en metafase es consecutiva, por lo menos en algunas especies, a la formación en el óvulo de la proteína **pp39**^{mos}, que es codificada por el protooncogén **c-**^{mos}. Cuando se presenta la fertilización, la pp39*mos* es destruida en los primeros 30 min por medio de la **calpaína**, cisteína proteasa supeditada al calcio.

Ciclo uterino

Al final de la menstruación, ya se han desprendido todas las capas con excepción de la más profunda. Enseguida, crece un endometrio nuevo bajo la influencia de los estrógenos provenientes del folículo en crecimiento. El espesor endometrial aumenta rápidamente entre el quinto y el decimocuarto días del ciclo menstrual. Conforme el espesor se incrementa, las glándulas uterinas aumentan de longitud (fig. 22-12) pero no se contorsionan ni secretan nada. Tales cambios endometriales se denominan proliferativos y esta parte del ciclo menstrual recibe, en ocasiones, el nombre de **fase proliferativa;** también se le llama fase preovulatoria o folicular del ciclo. Después de la ovulación, el endometrio adquiere gran vascularidad y se edematiza ligeramente bajo la influencia de los estrógenos y la progesterona provenientes del cuerpo lúteo. Las glándulas adquieren forma

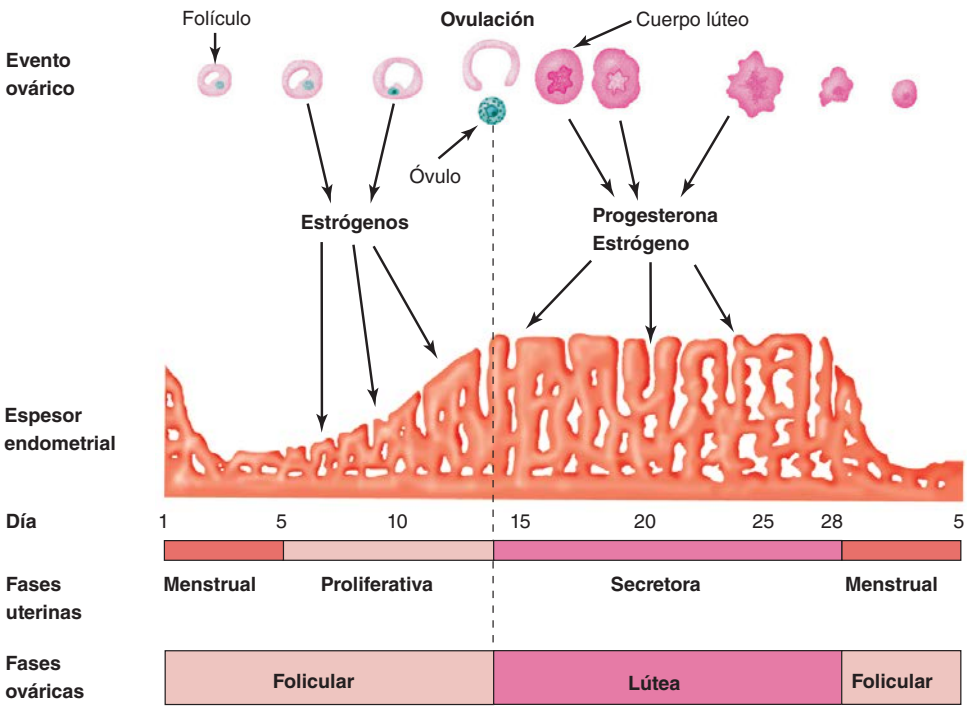


FIGURA 22-12 Relación entre los cambios ováricos y uterinos durante el ciclo menstrual. (Reproducido con autorización de Windmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function.* 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008.)

de espiral y son tortuosas cuando empiezan a secretar un líquido transparente. Como consecuencia, esta fase del ciclo se conoce como **fase secretora o lútea**. Al final de esta, el endometrio, al igual que la adenohipófisis, produce prolactina, pero la función de esta prolactina endometrial se desconoce.

El riego del endometrio proviene de dos tipos de arterias: los dos tercios superficiales del endometrio descamado durante la menstruación, **estrato funcional**, son regados por **arterias espirales** largas, mientras la capa profunda que no se descama, el **estrato basal**, es regada por las **arterias basilares,** las cuales son más cortas y rectas.

Una vez que el cuerpo lúteo sufre regresión, desaparece el apoyo hormonal del endometrio. Este último se adelgaza y las arterias espirales se tornan más tortuosas. Aparecen focos necróticos en el endometrio y estos se fusionan. Además, las paredes de las arterias espirales sufren espasmo y degeneran, lo cual propicia pequeñas hemorragias que confluyen y generan el flujo menstrual.

Quizás el vasoespasmo sea causado por la liberación circunscrita de prostaglandinas. Estas abundan en el endometrio secretor y en la sangre menstrual; la infusión de prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) causa necrosis endometrial y hemorragia.

Desde el punto de vista de la función endometrial, la fase proliferativa del ciclo menstrual constituye el restablecimiento del epitelio perdido en la menstruación precedente y la fase secretora corresponde a la preparación del útero para la implantación del óvulo fertilizado. La duración de la fase secretora es muy constante, de casi 14 días, y las variaciones observadas en los cambios del ciclo menstrual son básicamente originadas por variaciones en la duración de la fase proliferativa. Cuando no se produce fertilización durante la fase secretora, el endometrio se descama y empieza un nuevo ciclo.

Menstruación normal

La sangre menstrual es principalmente arterial y solo 25% es de origen venoso. Aquélla contiene restos hísticos, prostaglandinas y abundante fibrinolisina del tejido endometrial. La fibrinolisina lisa los coágulos, de manera que la sangre menstrual normalmente no contiene coágulos a menos que la cantidad sea excesiva.

Por lo general, el flujo menstrual tiene una duración de tres a cinco días, pero puede ser de un día o hasta de ocho días en mujeres sanas. La cantidad de sangre expulsada varía desde un ligero manchado hasta 80 ml; la cantidad promedio es de 30 ml. Más de 80 ml es anormal. De manera evidente, la cantidad de sangre depende de una serie de factores, como el espesor del endometrio, el uso de medicamentos y algunas enfermedades que repercuten sobre el mecanismo de coagulación.

Ciclos anovulatorios

En algunos casos, no ocurre ovulación durante el ciclo menstrual. Estos ciclos anovulatorios son habituales durante los primeros 12 a 18 meses ulteriores a la menarquia y de nuevo antes de iniciada la menopausia. En ausencia de ovulación, no se forma cuerpo lúteo ni se generan los efectos de la progesterona sobre el endometrio. Los estrógenos provocan su crecimiento y el endometrio proliferativo adquiere el espesor suficiente como para fragmentarse y ser descamado. El intervalo hasta la hemorragia es variable, pero casi siempre ocurre menos de 28 días después de la fecha de última menstruación.

La cantidad de sangre también es variable y puede ser desde muy escasa hasta relativamente abundante.

Cambios cíclicos del cuello uterino

Si bien es continuación del cuerpo uterino, el cuello uterino difiere en varios aspectos. La mucosa de este último no presenta descamación cíclica, pero el moco cervical tiene cambios regulares. Los estrógenos lo hacen más fluido y alcalino, transformaciones que facilitan la supervivencia y el transporte de los espermatozoides. La progesterona lo hace más espeso, pegajoso y celular. El moco es más fluido en el momento de la ovulación y su elasticidad o **filancia** aumenta, de manera que hacia la mitad del ciclo una gota se puede extender hasta formar un hilo largo y delgado de 8 a 12 cm o más de longitud. Además, al extender una capa sobre una laminilla, el moco se seca formando un patrón de helecho (fig. 22-13). Después de la ovulación y durante el embarazo, el moco es espeso y no se forma dicho patrón.

Ciclo vaginal

Bajo la influencia de los estrógenos, el epitelio vaginal se cornifica y es posible identificar células epiteliales cornificadas en el frotis vaginal. Bajo la influencia de la progesterona, se secreta un moco espeso y el epitelio prolifera y se infiltra con leucocitos. Los cambios cíclicos en el frotis vaginal de las ratas son más o menos acentuados. En el ser humano y otras especies, los cambios son similares pero no tan claros.

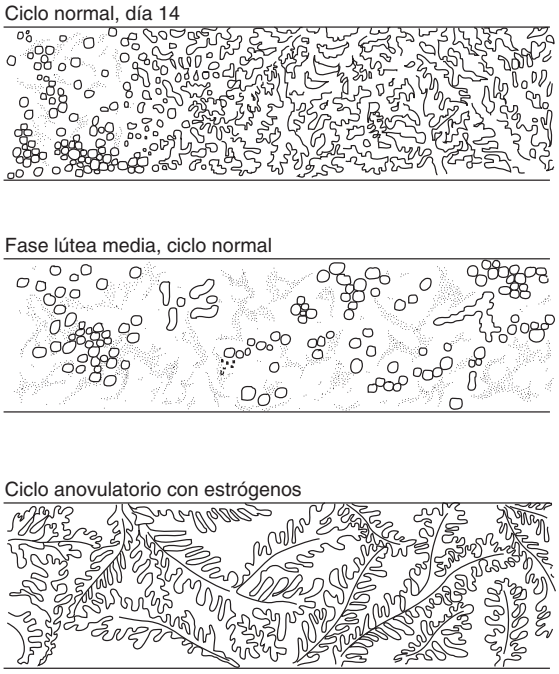


FIGURA 22-13 Patrones que se forman cuando el moco cervical se extiende en una llaminilla, se permite que seque y se examina bajo el microscopio. La progesterona aumenta el espesor y la celularidad del moco. En el frotis de una paciente que no ovula (**abajo**), no existe progesterona para inhibir el patrón de helecho inducido por los estrógenos.

Cambios cíclicos en las glándulas mamarias

Por lo general, la lactancia inicia al final del embarazo pero durante el ciclo menstrual aparecen algunos cambios cíclicos en las glándulas mamarias. Los estrógenos causan proliferación de los conductos mamarios, mientras la progesterona estimula el crecimiento de los lóbulos y los alvéolos. El edema, la hipersensibilidad y el dolor en las glándulas mamarias que muchas mujeres experimentan durante los 10 días previos a la menstruación, probablemente se deben a distensión de los conductos, hiperemia y edema del tejido intersticial de la glándula mamaria. Estos cambios presentan regresión, junto con los síntomas, en el curso de la menstruación.

Cambios durante el coito

La mujer, en la excitación sexual, secreta líquido en las paredes vaginales, quizá por la liberación de péptido intestinal vasoactivo a partir de los nervios vaginales. Las glándulas vestibulares también secretan moco lubricante. El tercio superior de la vagina es sensible a la distensión, mientras el estímulo táctil de los labios menores y el clítoris aumentan la excitación sexual. Estos estímulos son reforzados por estímulos táctiles de las glándulas mamarias y, al igual que en el varón, por estímulos visuales, auditivos y olfatorios, los cuales van intensificando las sensaciones hasta el orgasmo. En el transcurso de este último, las paredes vaginales se contraen de manera rítmica gracias al sistema autónomo. También viajan impulsos a través de los nervios pudendos, los cuales generan contracciones rítmicas de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso. Las contracciones vaginales ayudan al transporte de espermatozoides, pero no son indispensables para el mismo, puesto que la fertilización del óvulo no depende del orgasmo femenino.

Indicadores de ovulación

Es importante conocer el momento de la ovulación durante el ciclo menstrual para incrementar la fertilidad o, por el contrario, para la planificación familiar. Un indicador conveniente y más o menos confiable del momento de la ovulación es el cambio (casi siempre elevación) de la temperatura corporal basal (fig. 22-14). Esta se incrementa uno a dos días después de la ovulación. Las mujeres interesadas en llevar una gráfica precisa de la temperatura deben usar un termómetro digital y obtener la temperatura (ya sea bucal o rectal) por la mañana antes de levantarse. La causa del incremento de temperatura durante la ovulación quizá se debe a un aumento en la secreción de progesterona, puesto que esta hormona es termógena.

El valor máximo de la secreción de hormona luteinizante desencadena la ovulación y normalmente esta aparece 9 h después del valor máximo de la hormona luteinizante a la mitad del ciclo (fig. 22-14). El óvulo vive casi 72 h una vez que es expulsado del folículo, pero se puede fertilizar durante un periodo mucho más corto. En un estudio sobre la relación entre el coito aislado y el embarazo, 36% de las mujeres se embarazó después de haber tenido relaciones sexuales el día de la ovulación, pero con el coito días después de la ovulación, el porcentaje fue de cero. Asimismo, el coito aislado durante el primero y segundo días antes de la ovulación, generó embarazo en 30% de los casos. Unas cuantas mujeres se embarazaron con coitos

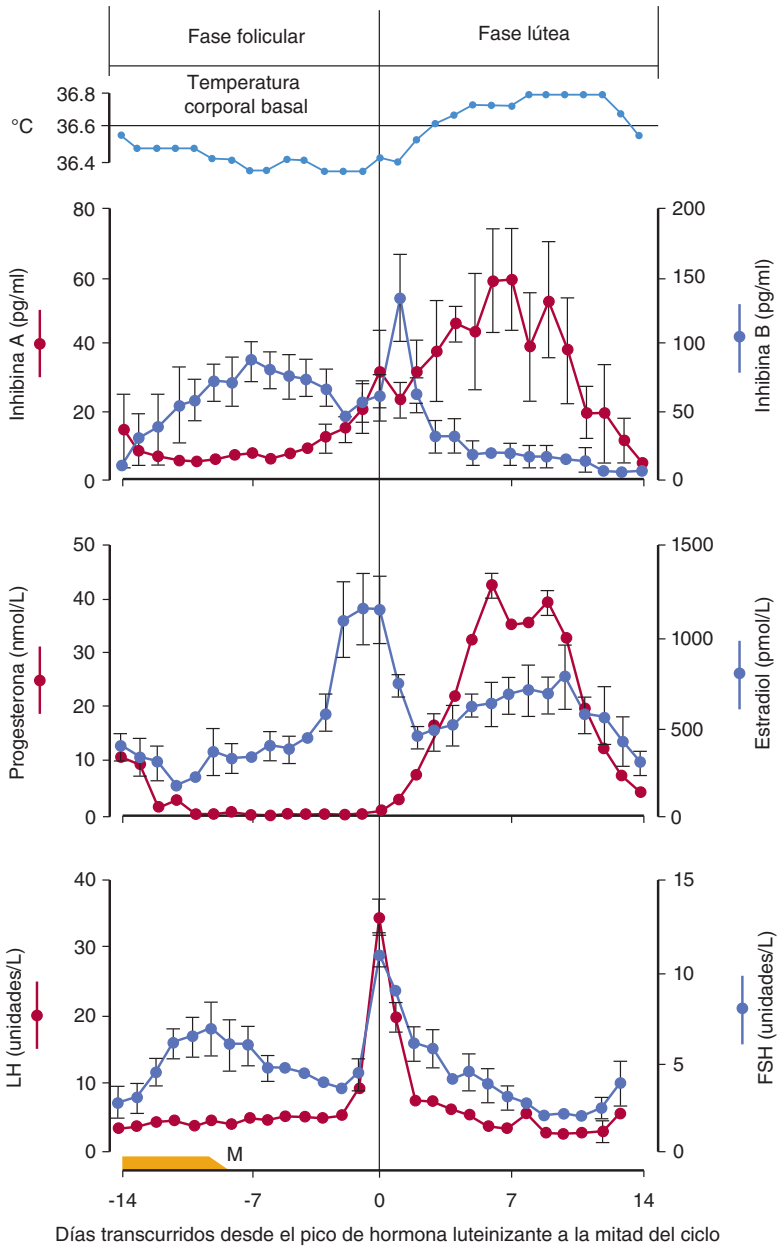


FIGURA 22-14 Temperatura corporal basal y concentración plasmática de hormonas (media ± error estándar) durante el ciclo menstrual normal en mujeres. Los valores se alinean en relación con el día del valor máximo (pico) de hormona luteinizante (LH) a la mitad del ciclo. FSH, hormona foliculoestimulante; M, menstruaciones.

aislados los días tres, cuatro o cinco antes de la ovulación, si bien el porcentaje fue mucho menor, por ejemplo, 8%, el quinto día antes de la ovulación. Por tanto, algunos espermatozoides viven en el aparato genital femenino 120 h antes de la ovulación y fertilizan al óvulo, pero la mayor parte del periodo fértil es claramente en las 48 h previas a la ovulación. No obstante, para quienes están interesados en el "método del ritmo" como medida anticonceptiva, se debe subrayar la existencia de casos poco comunes, pero registrados en la literatura, de embarazos por coitos aislados en cualquier día del ciclo.

Ciclo estral

Los mamíferos distintos de los primates no menstrúan y su ciclo sexual se denomina **ciclo estral.** Recibe su nombre por el periodo claro de "calor" (**estro**) en el momento de la ovulación, el cual de modo habitual es la única época durante la cual la hembra adquiere interés sexual. En las especies que ovulan de manera espontánea con ciclos estrales, como la rata, la hembra no muestra hemorragias vaginales episódicas, pero los acontecimientos endocrinos de fondo son básicamente los mismos comparados con los del ciclo menstrual. En otras especies, la ovulación es inducida por la copulación (ovulación refleja).

HORMONAS OVÁRICAS

Aspectos químicos, biosíntesis y metabolismo de los estrógenos

Los estrógenos naturales son el **17β-estradiol,** la **estrona** y el **estriol** (fig. 22-15). Son esteroides C18 que carecen de un grupo metilo angular adherido en la posición 10 o una configuración Δ^4-3-ceto en el anillo A. Son secretados principalmente por las células de la granulosa de los folículos ováricos, el cuerpo lúteo y la placenta. Su biosíntesis depende de la enzima **aromatasa** (CYP19), que biotransforma la testosterona en estradiol y la androstendiona en estrona (fig. 22-15). Esta última reacción también se produce en grasa, hígado, músculo y cerebro.

Las células de la teca interna poseen numerosos receptores de hormona luteinizante que actúa a través del cAMP para incrementar la biotransformación de colesterol en androstendiona. Las células de la teca interna suministran androstendiona a las células de la granulosa. Estas, a su vez, elaboran estradiol cuando reciben andrógenos (fig. 22-16) y al parecer el estradiol que generan en los primates es secretado hacia el líquido folicular. Las células de la granulosa poseen numerosos receptores de hormona foliculoestimulante; esta facilita la secreción de estradiol al actuar a través del cAMP, con incremento de su actividad de aromatasa. Las células maduras de la granulosa también adquieren receptores de hormona luteinizante que estimula la producción de estradiol.

Cerca de 2% del estradiol circulante se encuentra libre y el resto se enlaza a proteínas: 60% a albúmina y 38% a la misma globulina transportadora de esteroides gonadales (GBG) que se une a la testosterona.

El estradiol, la estrona y el estriol son biotransformados en glucurónido en el hígado, y conjugados con sulfato. Tales compuestos, junto con otros metabolitos, se eliminan en la orina. Una buena cantidad se descarga en la bilis y se resorbe hacia la circulación (circulación enterohepática).

Secreción

La concentración plasmática de estradiol durante el ciclo menstrual se muestra en la figura 22-14. Casi todo este estrógeno proviene del ovario y se producen dos valores máximos en la secreción: uno justo antes de la ovulación y otro a la mitad de la fase lútea. La cantidad secretada de estradiol es de 36 μg/día (133 nmol/día) al principio de la fase folicular; 380 μg/día antes de la ovulación, y 250 μg/día hacia la mitad de la fase lútea (cuadro 22-3). Luego de la menopausia, la secreción de estrógenos desciende hasta alcanzar una concentración muy reducida.

Como ya se mencionó, la producción de estradiol en el varón es de alrededor de 50 μg diarios (184 nmol diarios).

Efectos sobre los genitales femeninos

Los estrógenos facilitan el crecimiento de los folículos ováricos y aumentan la motilidad de las trompas uterinas. Ya se describió su participación en los cambios cíclicos del endometrio, el cuello uterino y la vagina. Aquéllos incrementan el riego del útero y tienen

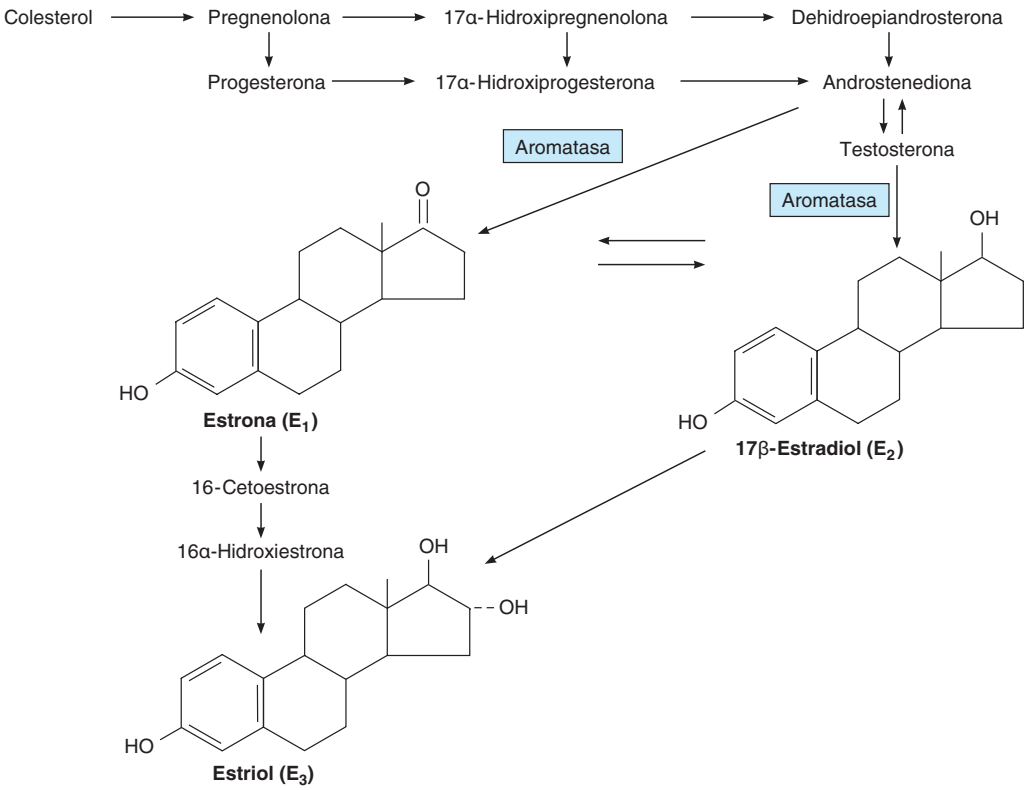


FIGURA 22-15 **Biosíntesis y metabolismo de los estrógenos.** En la figura 20-7 aparecen las fórmulas de los esteroides precursores.

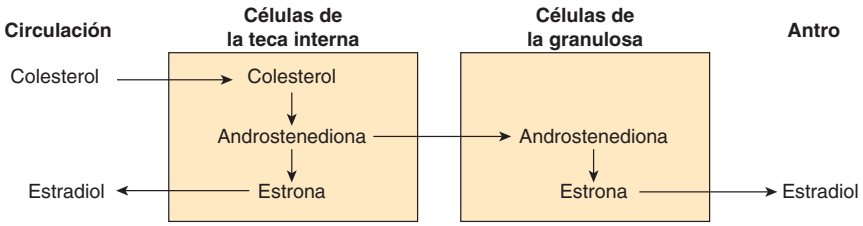


FIGURA 22-16 **Interacciones entre las células de la teca y la granulosa en la síntesis y la secreción del estradiol.**

efectos importantes sobre el músculo liso del mismo. En las mujeres inmaduras y castradas, el útero es pequeño y el miometrio es atrófico e inactivo. Los estrógenos aumentan la cantidad de músculo uterino y su contenido de proteínas contráctiles. Por la actividad de los estrógenos, el músculo se activa y excita y, en cada fibra, los potenciales de acción son más frecuentes. El útero "dominado por estrógenos" es también más sensible a la oxitocina.

El tratamiento prolongado con estrógenos causa hipertrofia endometrial. Al suspender las medidas terapéuticas estrogénicas, aparece descamación con una **hemorragia por supresión**. Durante el tratamiento, en ocasiones se observan hemorragias intermenstruales cuando se proporcionan estrógenos por periodos prolongados. La exposición duradera a un estrógeno solo (no antagonizada por la progesterona) ha sido señalada como un factor de riesgo para la aparición de cáncer de endometrio.

Efectos sobre los órganos endocrinos

Los estrógenos reducen la secreción de hormona foliculoestimulante. En ciertas circunstancias, inhiben la secreción de hormona luteinizante (retroalimentación negativa), pero en otras la aumentan (retroalimentación positiva). En algunos casos, se utilizan grandes dosis de estrógenos por cuatro a seis días para evitar la concepción después del coito durante el periodo fértil ("anticonceptivo del día siguiente"). Sin embargo, en este caso, tal vez el embarazo se evita por interferencia con la implantación del óvulo y no por cambios en la secreción de gonadotropinas.

Los estrógenos aumentan la secreción de angiotensinógeno y globulina transportadora de hormona tiroidea; tienen un efecto anabólico importante en los pollos y el ganado, quizás al estimular la secreción de andrógenos en las suprarrenales; se ha utilizado el tratamiento comercial con estrógenos para aumentar el peso de los animales domésticos. Aquéllos causan el cierre de las epífisis en seres humanos (véase cap. 21).

CUADRO 22-3 **Producción de esteroides sexuales durante 24 h en mujeres que se encuentran en diferentes estadios del ciclo menstrual**

Esteroide sexual	Fase folicular temprana	Preovulatoria	Mitad de la fase lútea
Progesterona (mg)	1.0	4.0	25.0
17 hidroxiprogesterona (mg)	0.5	4.0	4.0
Dehidroepiandrosterona (mg)	7.0	7.0	7.0
Androstendiona (mg)	2.6	4.7	3.4
Testosterona (µg)	144.0	171.0	126.0
Estrona (µg)	50.0	350.0	250.0
Estradiol (µg)	36.0	380.0	250.0

Con autorización de Bair DT, Fraser IS: Blood production and ovarian secretion rates of estradiol-17 beta and estrone in women throughout the menstrual cycle. J Clin Endocrinal Metab 1974 Jun; 38 (6): 1009-1017.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los estrógenos regulan el comportamiento de estro en los animales y aumentan la libido en los seres humanos. Al parecer ejercen esta acción por su actividad directa sobre algunas neuronas en el hipotálamo. Además, incrementan la proliferación de dendritas en las neuronas y el número de botones sinápticos en ratones.

Efectos sobre las glándulas mamarias

Los estrógenos causan crecimiento de los conductos en las glándulas mamarias y, en gran parte, regulan el crecimiento mamario durante la pubertad en las niñas; se les ha llamado "hormona de crecimiento mamario". También son la causa de la pigmentación de las aréolas, si bien esta se acentúa durante el primer trimestre del embarazo más que durante la pubertad. Más adelante, se describe su participación en la regulación del crecimiento mamario y la lactancia.

Características sexuales secundarias femeninas

Los cambios del cuerpo de las niñas durante la pubertad, además del crecimiento de las glándulas mamarias, el útero y la vagina, son originados, en parte, por los estrógenos, que son las "hormonas feminizantes", aunque la feminización simplemente ocurre, en parte, por ausencia de andrógenos testiculares. Las mujeres tienen hombros angostos y caderas anchas, muslos que se juntan y brazos que se separan (**ángulo de soporte amplio**). Esta forma del cuerpo, además de la distribución femenina de la grasa en las glándulas mamarias y los glúteos, también se observa en los varones castrados. En la mujer, la laringe conserva sus proporciones de la prepubescencia y la voz preserva su tonalidad alta. Las mujeres tienen menos vello corporal y más pelo en la piel cabelluda y casi siempre el vello púbico adquiere un patrón característico de triángulo invertido. Sin embargo, en ambos géneros, el crecimiento del vello púbico y axilar se debe a los andrógenos y no a los estrógenos.

Otras acciones

Las mujeres normalmente retienen sal y agua, y aumentan de peso antes de la menstruación. Los estrógenos originan algún grado de retención de sal y agua. No obstante, durante la fase lútea se eleva ligeramente la secreción de aldosterona, lo cual también contribuye a la retención premenstrual de líquidos.

Se dice que los estrógenos transforman las secreciones de las glándulas sebáceas en sustancias más líquidas y de esta manera contrarrestan el efecto de la testosterona e inhiben la formación de **comedones** ("puntos negros") y acné. El eritema palmar, los angiomas aracniformes y el crecimiento mamario leve, observados en las hepatopatías avanzadas, son causados por la mayor cantidad de estrógenos circulantes. Este incremento es consecuencia del metabolismo hepático reducido de la androstendiona; por ello, este andrógeno se encontrará más disponible para ser biotransformado en estrógenos.

Los estrógenos poseen una acción reductora del colesterol plasmático considerable y provocan vasodilatación rápida al aumentar la producción local de óxido nítrico. En el capítulo 21, se describe su actividad sobre el hueso.

Mecanismo de acción

Se conocen dos tipos principales de receptores nucleares estrogénicos: el receptor α (ERα), codificado por un gen ubicado en el cromosoma 6; y el receptor estrogénico β (ERβ), codificado por un gen situado en el cromosoma 14. Ambos son miembros de la superfamilia de receptores nucleares (véase cap. 2). Después de unirse al estrógeno, forman homodímeros y se unen al DNA, con lo cual alteran su transcripción. Algunos tejidos contienen un tipo u otro, pero también existen casos en los que se superponen y algunos tejidos contienen tanto receptor estrogénico α como β. El primero abunda principalmente en útero, riñones, hígado y corazón, mientras el segundo se halla sobre todo en ovarios, próstata, pulmones, tubo digestivo, sistema hematopoyético y sistema nervioso central (SNC). El ERα y el ERβ también pueden formar heterodímeros. Tanto los machos como las hembras de ratón en los cuales se inactiva el gen del receptor estrogénico α son infértiles, padecen osteoporosis y siguen creciendo puesto que sus epífisis no se cierran. Las hembras en las cuales se inactiva el gen del receptor estrogénico β son infértiles, pero los machos con esta misma inactivación son fértiles aunque sus próstatas son hiperplásicas y tienen poca grasa. Existen isoformas de ambos receptores y, al igual que los receptores tiroideos, pueden unirse a diversos factores activadores y estimuladores. En algunas circunstancias, el receptor estrogénico β impide la transcripción del receptor estrogénico α. Por ende, sus acciones son complejas, múltiples y variadas.

La mayor parte de los efectos de los estrógenos es de tipo genómica, esto es por sus acciones sobre el núcleo; en cambio, otras son tan rápidas que es difícil creer que sean reguladas a través de la producción de mRNA. Tales efectos comprenden la influencia sobre la secreción neuronal en el encéfalo y, quizás, efectos por retroalimentación sobre la secreción de gonadotropinas. Cada vez hay más información que demuestra que estos efectos son regulados por receptores de la membrana celular, los cuales al parecer son similares desde el punto de vista estructural a los receptores nucleares y generan sus efectos a través de vías intracelulares de cinasas activadas por mitógenos. Los efectos similares rápidos de la progesterona, testosterona, glucocorticoides, aldosterona y 1,25 dihidroxicolecalciferol también pueden ser mediados por receptores de membrana (véase cap. 16).

Estrógenos sintéticos y ambientales

El derivado etinil del estradiol es un estrógeno potente y a diferencia de los estrógenos naturales, es relativamente activo cuando se ingiere porque es resistente al metabolismo hepático. La actividad de las hormonas naturales es reducida cuando se administra por vía oral, puesto que el drenaje venoso porta del intestino los transporta hasta el hígado, donde son inactivados antes de alcanzar la circulación general. Algunas sustancias no esteroides y unos cuantos compuestos encontrados en las plantas poseen actividad estrogénica. Los fitoestrógenos rara vez constituyen un problema en la alimentación del ser humano, pero sí tienen efectos indeseables en animales de granja. Las **dioxinas**, las cuales se encuentran en el ambiente y son producidas por gran variedad de procesos industriales, activan los elementos de la respuesta estrogénica en los genes. Sin embargo, se ha informado que poseen efectos tanto antiestrogénicos como estrogénicos y su participación, si es que tienen alguna, en la aparición de enfermedades en el ser humano sigue siendo un tema de desacuerdo y debate.

Los estrógenos naturales poseen efectos tanto indeseables como deseables (p. ej., conservan al hueso en la osteoporosis, pero pueden provocar cáncer uterino y mamario) por ello, se están buscando estrógenos "hechos a la medida" con efectos selectivos en el ser humano. Dos compuestos, el **tamoxifeno** y el **raloxifeno,** muestran características prometedoras a este respecto. Ninguno combate los síntomas de la menopausia, pero ambos tienen los efectos conservadores de hueso del estradiol. Además, el tamoxifeno no estimula la glándula mamaria y el raloxifeno no estimula ni a esta ni al útero. La manera como los efectos de estos moduladores selectivos del receptor de estrógenos (**SERM**) se llevan a cabo, se debe a la complejidad de los receptores estrogénicos y por tanto, a las diferencias en la manera en que los complejos receptor-ligando que forman, se unen con el DNA.

Aspectos químicos, biosíntesis y metabolismo de la progesterona

La progesterona es un esteroide C_{21} **(fig. 22-17)** secretado por el cuerpo lúteo, placenta y en menor cantidad, el folículo. Es un intermediario importante en la biosíntesis de los esteroides en todos los tejidos que secretan hormonas esteroides y al parecer una pequeña cantidad penetra en la circulación desde los testículos y la corteza de las glándulas suprarrenales. Cerca de 2% de la progesterona circulante se encuentra libre, mientras 80% se encuentra unida a la albúmina y 18% a la globulina transportadora de corticoesteroides. La progesterona tiene una semivida corta y se biotransforma en el hígado en pregnandiol, que se conjuga para formar ácido glucurónico y se excreta en la orina.

Secreción

En el varón, la concentración plasmática de progesterona es de 0.3 ng/ml (1 nmol/L); en la mujer, es 0.9 ng/ml (3 nmol/L) durante la fase folicular del ciclo menstrual (fig. 22-14). Esta diferencia se debe a la secreción de pequeñas cantidades de progesterona en las células

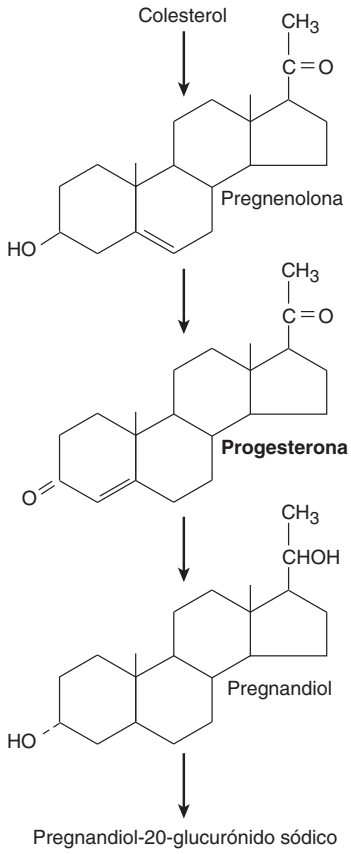


FIGURA 22-17 Biosíntesis de la progesterona y principal vía de su metabolismo. También se forman otros metabolitos.

de los folículos ováricos; las células de la teca proporcionan pregnenolona a las células de la granulosa, las cuales la biotransforman en progesterona. Al final de la fase folicular, la secreción de progesterona empieza a aumentar. Durante la fase lútea, el cuerpo lúteo genera grandes cantidades de progesterona (cuadro 22-3) y la concentración de progesterona plasmática aumenta de modo considerable hasta alcanzar una concentración máxima de casi 18 ng/ml (60 nmol/L).

El efecto estimulante de la hormona luteinizante sobre la secreción de progesterona a través del cuerpo lúteo es consecutivo a la activación de la adenilil ciclasa y comprende un paso ulterior que depende de la síntesis de proteínas.

Acciones

Los principales órganos diana de la progesterona abarcan útero, glándulas mamarias y cerebro. La progesterona regula los cambios progestacionales en el endometrio y los cambios cíclicos en el cuello uterino y la vagina, descritos antes. En las células miometriales, su acción es antiestrogénica y reduce su potencial de excitación, su sensibilidad a la oxitocina y su actividad eléctrica espontánea, en tanto aumenta su potencial de membrana. Además, reduce el número de receptores estrogénicos en el endometrio e incrementa la biotransformación de 17β-estradiol en estrógenos menos activos.

En la glándula mamaria, la progesterona estimula la formación de lóbulos y alvéolos. Induce la diferenciación de tejido ductal preparado por estrógenos y ayuda a la función secretora de la glándula mamaria durante la lactancia.

Sus efectos de retroalimentación son complejos y se ejercen tanto a nivel hipotalámico como hipofisiario. Una dosis elevada de progesterona impide la secreción de hormona luteinizante y acentúa el efecto inhibidor de los estrógenos, lo cual evita la ovulación.

La progesterona es termógena y quizá regula la elevación de la temperatura basal del organismo en el momento de la ovulación; asimismo, estimula la respiración (véase cap. 34); en las mujeres, durante la fase lútea del ciclo menstrual, la PCO_2 alveolar es menor en comparación con la del varón. En el curso del embarazo, la PCO_2 desciende conforme aumenta la secreción de progesterona. Sin embargo, se desconoce su importancia fisiológica.

Las grandes dosis de progesterona generan natriuresis, tal vez al bloquear la acción de la aldosterona en el riñón. Esta hormona carece de efectos anabólicos importantes.

Mecanismo de acción

Los efectos de la progesterona, al igual que los de otros esteroides, se llevan a cabo por una actividad sobre el DNA para que inicie la síntesis de mRNA nuevo. El receptor de progesterona se une a una proteína de choque térmico en ausencia del esteroide y el enlace con la progesterona libera la proteína de choque térmico, con lo cual expone el dominio de unión al DNA del receptor. El esteroide sintético **mifepristona** (**RU486**) se une al receptor pero no libera la proteína de choque de calor y bloquea la unión con la progesterona. Para que el embarazo incipiente permanezca en su sitio, se necesita el efecto estimulante de la progesterona sobre el crecimiento endometrial y la inhibición de la contractilidad uterina, de manera que la mifepristona combinada con una prostaglandina se puede utilizar para provocar abortos electivos.

Hay dos isoformas del receptor de progesterona, PR_A y PR_B, las cuales son producidas por el procesamiento diferencial de un solo gen. El receptor de progesterona A es una variedad truncada, pero probablemente ambas isoformas controlan subgrupos singulares de la acción progestágena.

Las sustancias que mimetizan la actividad de la progesterona, en ocasiones, se denominan **sustancias progestacionales**, **gestágenos** o **progestinas**. Se utilizan combinados con estrógenos sintéticos como anticonceptivos orales.

Relaxina

La relaxina es una hormona polipeptídica generada en cuerpo lúteo, útero, placenta y glándulas mamarias en las mujeres; y en la próstata en el varón. Durante el embarazo, relaja la sínfisis púbica y otras articulaciones pélvicas; asimismo, reblandece y dilata el cuello uterino. De esta manera, facilita el parto. También impide las contracciones uterinas y quizá participa en el crecimiento de las glándulas mamarias. En la mujer no embarazada, existe relaxina en el cuerpo lúteo y el endometrio durante la fase secretora del ciclo menstrual, pero no durante la fase proliferativa; se desconoce su función en dichas mujeres. En el varón, se encuentra en el semen, donde tal vez ayuda a conservar la motilidad de los espermatozoides y la penetración del espermatozoide al óvulo.

En la mayor parte de las especies solo hay un gen de relaxina, pero los seres humanos poseen dos genes en el cromosoma 9 que

codifican dos polipéptidos distintos desde el punto de vista estructural, aunque ambos poseen actividad de relaxina. No obstante, solo uno de estos genes es activo en el ovario y la próstata.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

La hormona foliculoestimulante hipofisiaria es la encargada de la maduración temprana de los folículos ováricos, y tanto esta hormona como la luteinizante combinadas regulan la maduración final. El valor máximo en la secreción de hormona luteinizante (fig. 22-14) es el encargado de la ovulación y la formación inicial del cuerpo lúteo. A la mitad del ciclo, ocurre otro valor máximo (pico) más pequeño en la secreción de hormona foliculoestimulante, cuya importancia se desconoce. La hormona luteinizante estimula la secreción de estrógenos y progesterona en el cuerpo lúteo.

Componentes hipotalámicos

El hipotálamo ocupa una posición clave en la regulación de la secreción de gonadotropinas, función que realiza por medio de la hormona liberadora de gonadotropina secretada en los vasos del sistema portahipofisiario. Tal hormona estimula la secreción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante.

De modo normal, la hormona liberadora de gonadotropina se secreta en forma pulsátil y esta genera las concentraciones máximas en la secreción de hormona luteinizante, que ocurren cada hora. Estas son indispensables para la secreción normal de gonadotropinas. Si se proporciona hormona liberadora de gonadotropina en goteo continuo, los receptores de dicha hormona en la hipófisis anterior presentan regulación a la baja y la secreción de hormona luteinizante desciende hasta cero. Sin embargo, cuando se administra hormona liberadora de gonadotropina de manera episódica a velocidad de un pulso por hora, se estimula la secreción de hormona luteinizante. Esto se observa incluso cuando se ha obstaculizado la secreción endógena de hormona liberadora de gonadotropina por medio de una lesión del hipotálamo ventral.

Ahora se sabe que la secreción episódica de GnRH no solo es un fenómeno general, sino que también las fluctuaciones en la frecuencia y amplitud de los pulsos de hormona liberadora de gonadotropina son importantes para generar otros cambios hormonales encargados del ciclo menstrual. La frecuencia aumenta con los estrógenos y disminuye con la progesterona y la testosterona. Asimismo, la frecuencia se incrementa al final de la fase folicular del ciclo y culmina durante el valor máximo (pico) de hormona luteinizante. En el curso de la fase secretora, la frecuencia disminuye como resultado de la acción de la progesterona **(fig. 22-18)**, pero cuando la secreción de estrógenos y progesterona disminuye al final del ciclo, la frecuencia aumenta de nuevo.

Al momento del valor máximo de hormona luteinizante a la mitad del ciclo, la sensibilidad de los gonadotropos a la hormona liberadora de gonadotropina se eleva de modo considerable por su contacto con las salvas de esta hormona, con la frecuencia de ese momento. Esta autopreparación de la hormona liberadora de gonadotropina es importante para generar la mayor respuesta de hormona luteinizante.

Aún no se conocen la naturaleza y la ubicación exacta del generador de pulsos de hormona liberadora de gonadotropina. No

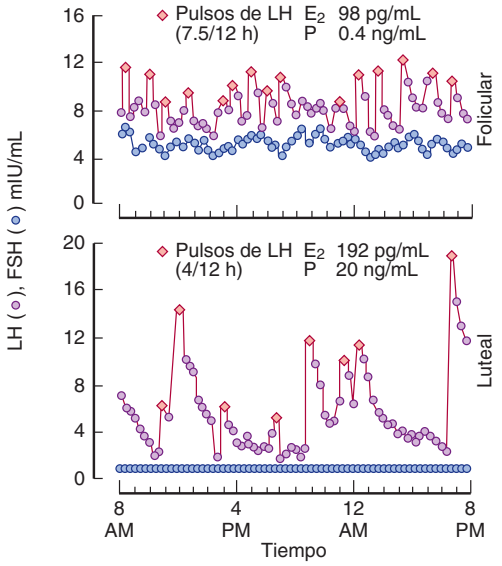


FIGURA 22-18 Secreción episódica de hormona luteinizante (LH) (s) y hormona foliculoestimulante (FSH) (d) durante la fase folicular (arriba) y la fase lútea (abajo) del ciclo menstrual. Los números arriba de cada gráfica indican la cifra de pulsaciones de hormona luteinizante por 12 h y las concentraciones plasmáticas de estradiol (E_2) y progesterona (P) durante estas dos etapas del ciclo. (Reproducido con autorización de Marshall JC, Keich RO: Gonadotropin-releasing hormon: Role of pulsatil secretion in the regulation of reproduction. N Engl J Med 1986;Dec;315(23):1459-1468.)

obstante, se sabe de modo general que la noradrenalina y tal vez la adrenalina del hipotálamo aumentan la frecuencia de los pulsos de dicha hormona. En cambio, los péptidos opioides, como las encefalinas y la β-endorfina reducen la frecuencia de estos mismos pulsos.

La regulación a la baja (descendente) de los receptores hipofisiarios y, como consecuencia, la reducción en la secreción de hormona luteinizante a causa de una concentración elevada y constante de hormona liberadora de gonadotropina, ha dado pie al uso de análogos de esta última de acción prolongada para inhibir la secreción de hormona luteinizante en la pubertad precoz y en el cáncer de próstata.

Efectos de la retroalimentación

En la figura 22-14, se muestran los cambios de las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, esteroides sexuales e inhibina durante el ciclo menstrual y, en la **figura 22-19**, se observan los esquemas de sus relaciones de retroalimentación. Durante la primera parte de la fase folicular, la inhibina B es baja y la hormona foliculoestimulante es moderadamente alta, lo cual fomenta el crecimiento folicular. La secreción de hormona luteinizante es contenida por la retroalimentación negativa que ejerce la concentración plasmática ascendente de estrógenos. Entre 36 y 48 h antes de la ovulación, la retroalimentación estrogénica se vuelve positiva, lo cual inicia los pulsos de secreción de hormona luteinizante (valor máximo de LH) que genera la ovulación. Esta última surge casi 9 h después de la concentración máxima de la hormona luteinizante. La secreción de hormona foliculoestimulante también alcanza su punto máximo, no obstante el pequeño incremento de la inhibina, quizá por el estímulo tan intenso de los gonadotropos a través de la hormona liberadora de gonadotropina. Durante la fase

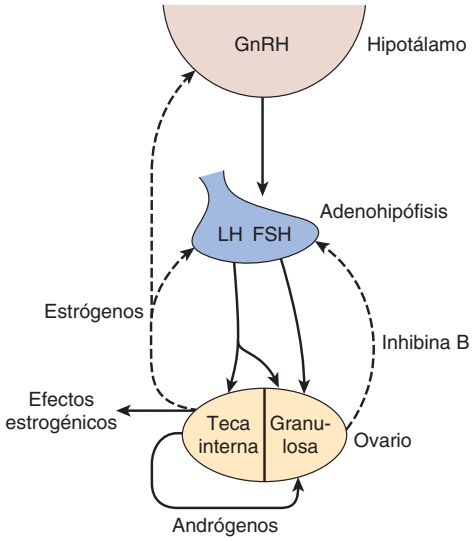


FIGURA 22-19 Regulación por retroalimentación de la función ovárica. Las células de la teca interna aportan andrógenos a las células de la granulosa y además, las células de la teca producen estrógenos circulantes que inhiben la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH). La inhibina de las células de la granulosa impide la secreción de hormona foliculoestimulante. La hormona luteinizante regula a las células de la teca, mientras las células de la granulosa son reguladas tanto por LH como por FSH. Las flechas punteadas indican los efectos inhibidores y, las flechas sólidas, los efectos estimulantes.

lútea, la secreción de las hormonas luteinizante y foliculoestimulante es reducida por la concentración elevada de estrógenos, progesterona e inhibina.

Es importante subrayar que la concentración moderada y constante de estrógenos circulantes ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de hormona luteinizante, mientras que durante el ciclo, la concentración elevada de estrógenos genera una retroalimentación positiva que estimula la secreción de LH. Se ha demostrado que en monos, los estrógenos deben permanecer altos por un tiempo mínimo para generar retroalimentación positiva. Cuando los estrógenos circulantes se incrementaron casi 300% durante 24 h, solo se observó retroalimentación negativa; pero cuando se incrementaron 300% por 36 h o más, ocurrió un descenso breve en la secreción seguido por un pulso en la secreción de hormona luteinizante que simuló el valor máximo a la mitad del ciclo. Cuando la concentración circulante de progesterona era alta, se inhibió la retroalimentación positiva de los estrógenos. En primates, hay pruebas de que los efectos de retroalimentación tanto negativa como positiva de los estrógenos se presentan en la porción medio basal del hipotálamo, pero se desconoce con precisión la manera en que la retroalimentación negativa cambia a retroalimentación positiva y, luego, cómo se restablece durante la fase lútea.

Regulación del ciclo

El fenómeno clave para el ciclo menstrual es la regresión del cuerpo lúteo (**luteólisis**), que inicia tres a cuatro días antes de la menstruación. Al parecer la prostaglandina $F_{2\alpha}$ es una luteolisina fisiológica, pero esta prostaglandina se activa solo cuando hay células endoteliales productoras de ET-1 (véase cap. 32). Por consiguiente, al parecer en algunas especies la luteólisis se debe a la acción combinada de prostaglandina $F_{2\alpha}$ y ET-1. En algunos animales domésticos, la oxitocina secretada en el cuerpo lúteo tiene un efecto luteolítico local, tal vez al provocar la liberación de prostaglandinas. Una vez iniciada la luteólisis, la concentración de estrógenos y progesterona desciende y la secreción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante aumenta. Se forma un nuevo grupo de folículos y luego, un solo folículo dominante madura como resultado de la acción de estas dos hormonas. Cerca de la mitad del ciclo, se incrementa la secreción estrogénica del folículo. Dicha elevación aumenta la respuesta de la hipófisis a la hormona liberadora de gonadotropina y desencadena un pulso en la secreción de hormona luteinizante. Después de la ovulación resultante, se forma un cuerpo lúteo. La secreción de estrógenos desciende, pero la concentración de progesterona y estrógenos se eleva, al igual que la de inhibina B. Estas concentraciones elevadas impiden la secreción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante por algún tiempo, pero se genera una nueva luteólisis y comienza otro ciclo.

Ovulación refleja

Las hembras de gato, conejo, visón y otros animales tienen un estro más prolongado, durante el cual ovulan solo después de copular. Esta **ovulación refleja** se debe a impulsos aferentes provenientes de genitales y ojos, oídos y nariz, que convergen en la región ventral del hipotálamo, generando la liberación hipofisiaria de hormona luteinizante que induce la ovulación. En otras especies, como ratas, monos y seres humanos, la ovulación es un fenómeno periódico y espontáneo, pero también participan algunos mecanismos nerviosos. En ratas, es posible retrasar la ovulación 24 h administrando pentobarbital u otros fármacos con actividad en el sistema nervioso central 12 h antes del momento en el que se espera la rotura del folículo.

Anticoncepción

En el cuadro 22-4 se enumeran los métodos utilizados con mayor frecuencia para evitar la concepción y sus índices de fracaso. Una vez que se ha producido la concepción, el aborto puede lograrse con antagonistas de la progesterona, como la mefipristona.

La implantación de cuerpos extraños en el útero genera cambios en la duración del ciclo sexual en varias especies de mamíferos. En el ser humano, estos cuerpos extraños no modifican el ciclo menstrual pero actúan como anticonceptivos eficaces. En diversos programas destinados a regular el crecimiento de la población, se ha recurrido a la colocación de artículos de metal o plástico dentro del útero (**dispositivos intrauterinos** [**DIU**]). Aunque aún no se conoce con precisión el mecanismo de acción de dichos dispositivos, al parecer por lo general evitan que el espermatozoide fertilice al óvulo. Los dispositivos intrauterinos que contienen cobre tienen un efecto espermaticida; aquellos que liberan lentamente progesterona o progestinas sintéticas poseen el efecto adicional de engrosar el moco cervical para impedir la penetración de espermatozoides en el útero. El dispositivo intrauterino puede provocar una infección intrauterina, pero esta por lo común ocurre durante el primer mes después de la inserción y en mujeres con mayor riesgo de padecer enfermedades de transmisión sexual.

Aquellas que reciben un tratamiento prolongado con dosis relativamente altas de estrógenos no ovulan, quizá por su concentración

CUADRO 22-4 Eficacia relativa de los métodos anticonceptivos más utilizados

Método	Fracasos por 100 mujeres/año
Vasectomía	0.02
Oclusión tubaria y métodos similares	0.13
Anticonceptivos orales	
> 50 mg estrógenos y progestina	0.32
< 50 mg estrógenos y progestina	0.27
Solo progestina	1.2
Dispositivo intrauterino	
Siete de cobre	1.5
Asa D	1.3
Diafragma	1.9
Condón	3.6
Coito interumpido	6.7
Espermicida	11.9
Ritmo	15.5

Con autorización de De Vessey M, Lawless M, Yeates D: Efficacy of different contraceptive methods. Lancet 1982;1:841.

reducida de hormona foliculoestimulante y pulsos irregulares y múltiples de secreción de hormona luteinizante en lugar de un solo valor máximo a la mitad del ciclo. Las mujeres que reciben dosis similares de estrógenos combinados con un progestágeno, tampoco ovulan por la supresión de la secreción de ambas gonadotropinas. Además, la progestina aumenta el espesor del moco cervical, lo cual dificulta el desplazamiento de los espermatozoides e interfiere con la implantación. Con fines anticonceptivos, a menudo se utiliza algún estrógeno activo por vía oral, como etinilestradiol, combinado con alguna progestina sintética, como noretindrona. Estas píldoras se suministran durante 21 días, luego se suspenden por cinco a siete días para permitir la menstruación y finalmente se reinician. Al igual que el etinilestradiol, la noretindrona posee un grupo etinil en la posición 17 del núcleo esteroideo, de manera que es resistente al metabolismo hepático y, por tanto, es eficaz por vía oral. Además de ser una progestina, es metabolizada parcialmente hasta formar etinilestradiol y, por esta razón, también posee actividad estrogénica. Las dosis tanto pequeñas como abundantes de estrógenos son eficaces (cuadro 22-4).

En algunas partes del mundo, cada vez se utilizan más los implantes con algún progestágeno, como levonorgestrel. Estos se introducen bajo la piel e impiden el embarazo hasta por cinco años. A menudo generan amenorrea, pero por lo demás son bastante eficaces y bien tolerados.

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

Trastornos menstruales

Algunas mujeres infértiles tienen **ciclos anovulatorios**; no ovulan pero sus periodos menstruales suceden a intervalos regulares. Como ya se mencionó, durante los primeros dos años después de la menarquia y de nuevo antes de la menopausia, los ciclos suelen ser anovulatorios. La **amenorrea** es la ausencia de periodos menstruales. Cuando nunca se ha producido una hemorragia menstrual, el problema se denomina **amenorrea primaria**. Algunas mujeres con esta última tienen glándulas mamarias pequeñas y otros signos de hipomadurez sexual. La interrupción de los ciclos en una mujer con menstruaciones previamente normales se denomina **amenorrea secundaria.** La causa más frecuente de esta es el embarazo, de manera que el dicho médico "la causa de la amenorrea secundaria es un embarazo hasta comprobar lo contrario" es muy cierto. Otras causas de amenorrea son los estímulos emocionales y los cambios en el ambiente, enfermedades hipotalámicas, trastornos hipofisiarios, alteraciones ováricas primarias y diversas enfermedades sistémicas. La evidencia indica que en algunas mujeres con amenorrea hipotalámica, la frecuencia de pulsos de hormona liberadora de gonadotropina disminuye como resultado de la actividad opioide excesiva en el hipotálamo. Según los resultados alentadores de algunos estudios, la frecuencia de tales pulsos se ha incrementado al utilizar el antagonista de los opioides con actividad por vía oral naltrexona.

Los términos **hipomenorrea** y **menorragia** se refieren al flujo menstrual escaso y demasiado abundante, respectivamente, durante los ciclos regulares. La **metrorragia** es la hemorragia uterina surgida entre las menstruaciones y la **oligomenorrea** es la frecuencia reducida de las menstruaciones. La **dismenorrea** es la menstruación dolorosa. Las mujeres jóvenes a menudo padecen cólicos menstruales intensos, que suelen desaparecer después del primer embarazo. La mayor parte de los síntomas de la dismenorrea se debe a la acumulación de prostaglandinas en el útero y se ha observado alivio sintomático al usar inhibidores de prostaglandinas.

Algunas mujeres manifiestan otros síntomas, como irritabilidad, distensión abdominal, edema, menor habilidad para concentrarse, depresión, cefalea y estreñimiento durante los últimos siete a 10 días de su ciclo menstrual. Tales síntomas constituyen el **síndrome premenstrual** (**PMS**), que se ha atribuido a la retención de sal y agua. Sin embargo, es poco probable que esta o alguna otra alteración hormonal ocurrida al final de la fase lútea sea la causa, puesto que la evolución y la gravedad de los síntomas no se modifican si la fase lútea se interrumpe antes y se estimula la menstruación al proporcionar mifepristona. El antidepresivo flouxetina, que es un inhibidor de la recaptación de serotonina, y la benzodiazepina, alprazolam, producen alivio sintomático, al igual que los agonistas de la liberación de hormona liberadora de gonadotropina a dosis que supriman el eje hipófisis-ovario. Aún no se sabe cómo encajan estas observaciones clínicas para producir una imagen de la fisiopatología del síndrome premenstrual **(recuadro clínico 22-4)**.

EMBARAZO

Fertilización e implantación

En seres humanos, la **fertilización** del óvulo por el espermatozoide (véase cap. 23) suele ocurrir en la porción ampular de la trompa uterina. La fertilización comprende: 1) la quimioatracción del espermatozoide hacia el óvulo por medio de sustancias que este produce; 2) adherencia a la **zona pelúcida**, que es la estructura membranosa que rodea al óvulo; 3) penetración de la zona pelúcida y reacción

RECUADRO CLÍNICO 22-4

Trastornos genéticos que causan anomalías del aparato reproductor

Numerosas mutaciones de un solo gen originan alteraciones del aparato reproductor femenino. Algunos ejemplos son: 1) síndrome de Kallmann, que causa hipogonadismo hipogonadotrópico; 2) resistencia a la hormona liberadora de gonadotropina, la hormona foliculoestimulante y la hormona luteinizante, lo cual se debe a alteraciones en los respectivos receptores de dichas hormonas, y 3) deficiencia de aromatasa, que evita la formación de estrógenos. Dichas alteraciones son producidas por mutaciones con pérdida de la función. Se conoce una mutación interesante con ganancia de función que genera *síndrome de McCune-Albright*, donde la proteína G estimuladora α (Gsα) se activa desde el punto de vista constitutivo en algunas células pero no en otras (mosaicismo) por una mutación somática después de la primera división celular en el embrión. Este trastorno se acompaña de anomalías endocrinas múltiples, incluidas pubertad precoz y amenorrea con galactorrea.

acrosómica, y 4) adherencia de la cabeza espermática a la membrana celular del óvulo, con rotura del área de fusión y liberación del núcleo del espermatozoide hacia el citoplasma del óvulo (fig. 22-20). Durante el coito, se depositan millones de espermatozoides en la vagina. Finalmente, entre 50 y 100 espermatozoides llegan hasta el óvulo y muchos de ellos hacen contacto con la zona pelúcida. Los espermatozoides se adhieren a un receptor espermático en la zona y luego se produce la **reacción acrosómica**, esto es, la separación del acrosoma, que es el organelo similar a un lisosoma ubicado en la cabeza del espermatozoide (fig. 23-4). Se liberan diversas enzimas, incluida la proteasa similar a la tripsina, **acrosina**. Esta última facilita la penetración del espermatozoide a través de la zona pelúcida, aunque no es indispensable. Cuando un espermatozoide llega a la membrana del óvulo, su fusión es controlada por la **fertilina,** proteína de la superficie de la cabeza espermática similar a las proteínas de la fusión viral que hace posible a algunos virus atacar a las células. La fusión es la señal que desencadena la embriogénesis; además, aquélla inicia una reducción del potencial de membrana del óvulo para impedir la polispermia, que es la fertilización del óvulo por varios espermatozoides. Después de este cambio transitorio del potencial, se produce una transformación estructural en la zona pelúcida que protege contra la polispermia por un intervalo más prolongado.

El embrión, ahora llamado **blastocisto**, desciende a lo largo de la trompa uterina hasta llegar al útero. Este viaje tarda unos tres días, durante los cuales el blastocisto alcanza la fase de ocho o 16 células. Una vez en contacto con el endometrio, el blastocisto se rodea de una capa externa de **sincitiotrofoblasto**, que corresponde a un conglomerado multinucleado sin límites celulares evidentes, y de una capa interna de **citotrofoblasto,** formada por células individuales. El sincitiotrofoblasto erosiona el endometrio y el blastocisto ingresa al mismo (**implantación**). Por lo general, este se implanta en la pared posterior del útero. A continuación, se forma una placenta y el trofoblasto permanece unido a esta.

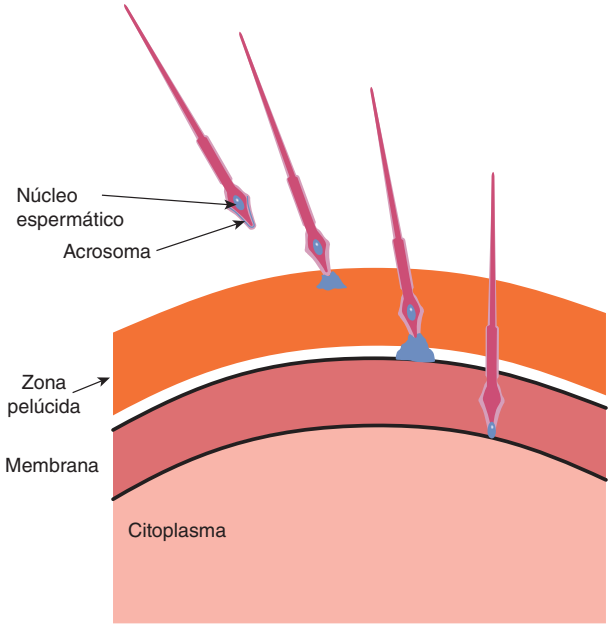


FIGURA 22-20 Eventos secuenciales de la fertilización en los mamíferos. Los espermatozoides son atraídos hacia el óvulo, se unen a la zona pelúcida, liberan enzimas acrosómicas, penetran en la zona pelúcida y se fusionan con la membrana del óvulo, liberando el núcleo del espermatozoide en su citoplasma. La evidencia actual indica que la porción de la cabeza del espermatozoide que se fusiona con la membrana del óvulo es la parte lateral, no la punta. (Modificado de Vacquier VD: Evolution of gamete recognition proteins. Science 1998;Sep 25;281(5385):1995-1998.)

Rechazo fallido del "injerto fetal"

Es importante subrayar que el feto y la madre son individuos distintos desde el punto de vista genético y el feto en realidad es un trasplante de tejido extraño en la madre. Sin embargo, este trasplante se tolera y no surge la reacción de rechazo que suele aparecer cuando se trasplantan otros tejidos extraños (véase cap. 3). No se conoce la manera como el "injerto fetal" es protegido. Sin embargo, una explicación posible es que el trofoblasto placentario, que separa a los tejidos maternos de los fetales, no expresa los genes polimórficos de las clases I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), sino al *HLA-G*, gen no polimórfico. De esta manera, no se forman anticuerpos contra las proteínas fetales. Además, existe un ligando Fas en la superficie placentaria, el cual se une a los linfocitos T, provocando su apoptosis (véase cap. 3).

Infertilidad

La infertilidad, problema clínico desconcertante, a menudo requiere una investigación extensa antes de poder encontrar la causa. En 30% de los casos, la anomalía se encuentra en el varón; en 45%, el problema se halla en la mujer; en 20%, la alteración se ubica en ambos miembros de la pareja y, en 5%, es imposible encontrar causa. La **fertilización *in vitro***, esto es, la extracción de un óvulo maduro para fertilizarlo con espermatozoides e implantar uno o más en el útero durante la fase de cuatro células, tiene alguna utilidad en estos casos. La probabilidad de generar un producto nacido vivo es de 5 a 10%.

Cambios endocrinos

En los mamíferos el cuerpo lúteo que se forma en el ovario durante la fertilización, no sufre regresión sino que crece como respuesta al estímulo de las hormonas gonadotrópicas secretadas en la placenta. La gonadotropina placentaria en el varón, se llama **gonadotropina coriónica humana** (**hCG**). El **cuerpo lúteo hipertrófico del embarazo** secreta estrógenos, progesterona y relaxina. La progesterona y la relaxina conservan el embarazo al inhibir las contracciones miometriales; la primera impide que el útero produzca prostaglandinas, lo que interrumpe la aparición de las contracciones. En el ser humano, la placenta genera suficientes estrógenos y progesterona a partir de precursores tanto maternos como fetales, como para sustituir la función del cuerpo lúteo después de la sexta semana de embarazo. La ooforectomía, antes de la sexta semana, causa un aborto, pero luego carece de efectos sobre el embarazo. La función del cuerpo lúteo empieza a disminuir luego de la octava semana del embarazo, pero persiste hasta el término. La secreción de gonadotropina coriónica humana desciende después de una elevación acentuada inicial, pero la secreción de estrógenos y progesterona se incrementa hasta poco antes del parto (cuadro 22-5).

Gonadotropina coriónica humana

Esta hormona es una glucoproteína que contiene galactosa y hexosamina. Es producida por el sincitiotrofoblasto. Al igual que las hormonas hipofisiarias que constan de glucoproteínas, está compuesta por una subunidad α y otra β. La gonadotropina coriónica humana α (hCG-α) es idéntica a la subunidad α de la hormona luteinizante, la hormona foliculoestimulante y hormona estimulante de tiroides. El peso molecular de la gonadotropina coriónica humana α es de 18 000 y el de la gonadotropina coriónica humana β (hCG-β) es de 28 000. La gonadotropina coriónica humana es básicamente luteinizante y luteotrópica y su actividad como hormona foliculoestimulante es mínima. Se puede cuantificar por medio de radioinmunoanálisis y detectar en sangre desde los seis días posteriores a la concepción. Su presencia en orina al principio del embarazo constituye la base de los diversos análisis que existen para diagnosticar gravidez y algunas veces se puede hallar en la orina desde los 14 días después de la concepción. Al parecer actúa sobre el mismo receptor que la hormona luteinizante. La gonadotropina coriónica humana no es absolutamente específica de embarazo. Diversos tumores del tubo digestivo y otras regiones secretan pequeñas cantidades en ambos géneros, e incluso se ha utilizado en algunos individuos como "marcador tumoral" ante la sospecha de un tumor. Al parecer también el hígado y el riñón fetales generan pequeñas cantidades de gonadotropina coriónica humana.

CUADRO 22-5 Concentración sanguínea de diversas hormonas en la mujer con un embarazo normal

Hormona	Concentración máxima aproximada	Momento de la secreción máxima
hCG	5 mg/ml	Primer trimestre
Relaxina	1 ng/ml	Primer trimestre
hCS	15 mg/ml	Término
Estradiol	16 ng/ml	Término
Estriol	14 ng/ml	Término
Progesterona	190 ng/ml	Término
Prolactina	200 ng/ml	Término

hCG, gonadotropina coriónica humana; hCS, somatomamotropina coriónica humana.

Somatomamotropina coriónica humana

El sincitiotrofoblasto secreta grandes cantidades de una hormona proteínica lactógena y esta posee una pequeña actividad estimulante del crecimiento. Tal hormona se ha denominado **hormona de crecimiento coriónico-prolactina** (**CGP**) y **lactógeno placentario humano** (**hPL**), pero hoy en día casi siempre se le conoce como **somatomamotropina coriónica humana** (**hCS**). La estructura de esta es muy similar a la de la hormona de crecimiento humana (véase cap. 18) y al parecer estas dos hormonas y la prolactina descienden de un progenitor común. La sangre materna contiene abundante somatomamotropina coriónica humana, pero muy poca llega al feto. En el embarazo, no aumenta la secreción hipofisiaria materna de hormona del crecimiento y quizás en realidad disminuye gracias a la somatomamotropina coriónica humana. No obstante, esta última posee la mayoría de las acciones de la hormona del crecimiento y aparentemente funciona como "hormona del crecimiento materno del embarazo", al estimular la retención de nitrógeno, potasio y calcio, la lipólisis y la menor utilización de glucosa que se observan durante dicho estado. Estas dos últimas actividades desvían glucosa hacia el feto. La cantidad de somatomamotropina coriónica humana secretada es directamente proporcional al tamaño de la placenta, la cual normalmente pesa una sexta parte del peso del feto y la presencia de una concentración reducida de somatomamotropina coriónica humana constituye un signo de insuficiencia placentaria.

Otras hormonas placentarias

La placenta secreta otras hormonas además de gonadotropina coriónica humana, somatomamotropina coriónica humana, progesterona y estrógenos. Tal vez los fragmentos placentarios humanos generan propiomelanocortina (POMC). En cultivo, estos descargan hormona liberadora de corticotropina (CRH), β-endorfina, hormona estimulante de melanocitos α (MSH-α) y dinorfina A, que al parecer son idénticas a sus contrapartes hipotalámicas. Además, secretan hormona liberadora de gonadotropina e inhibina y, como la primera estimula y la segunda inhibe la secreción de gonadotropina coriónica humana, la hormona liberadora de gonadotropina y la inhibina locales actúan de manera paracrina al regular la secreción de gonadotropina coriónica humana. Las células del trofoblasto y las del amnios secretan leptina y cantidades moderadas de esta hormona de la saciedad penetra a la circulación materna; asimismo, ingresa un poco al líquido amniótico. Su función durante el embarazo se desconoce. La placenta secreta, además, prolactina de varias formas.

Por último, la placenta también secreta las subunidades α de gonadotropina coriónica humana y, a lo largo del embarazo, se eleva la concentración plasmática de subunidades α libres. Estas últimas adquieren una composición de carbohidrato que les impide combinarse con las subunidades β y su abundancia sugiere que tienen una

función propia. A este respecto, es interesante señalar que la secreción de la prolactina producida por el endometrio también aumenta durante la gestación y tal vez las subunidades α circulantes son las que estimulan la secreción endometrial de prolactina.

El citotrofoblasto del corion humano contiene prorrenina (véase cap. 38). El líquido amniótico también posee grandes cantidades de esta última, pero su función en esta ubicación se desconoce.

Unidad fetoplacentaria

El feto y la placenta actúan de manera recíproca en la formación de hormonas esteroides. La placenta sintetiza pregnenolona y progesterona a partir de colesterol. Parte de esta progesterona ingresa a la circulación fetal y proporciona el sustrato para la formación de cortisol y costicosterona en las glándulas suprarrenales fetales **(fig. 22-21)**. Una parte de la pregnenolona entra en el feto y, con la pregnenolona sintetizada en el hígado fetal, constituye el sustrato para la formación de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y sulfato de 16-hidroxidehidroepiandrosterona (16-OHDHEAS) en la glándula suprarrenal fetal. En el hígado del feto, se lleva a cabo la 16-hidroxilación. Tanto el sulfato de dehidroepiandrosterona como el sulfato de 16-OHDHEAS son transportados de nuevo hacia la placenta, donde el primero forma estradiol y, el segundo, estriol. El principal estrógeno que se forma es el estriol y como el 16-OHDHEAS fetal es el sustrato principal de los estrógenos, la excreción urinaria de estriol se puede utilizar como indicador del estado del feto.

Parto

La duración del embarazo en el ser humano es de casi 270 días a partir del momento de la fertilización (284 días desde el primer día del periodo menstrual previo a la concepción). La frecuencia de las contracciones uterinas irregulares aumenta en el curso del último mes del embarazo.

La diferencia entre el cuerpo y el cuello del útero, se torna evidente al momento del parto. El cuello uterino, el cual es duro en ausencia de gestación y durante esta hasta poco antes del parto, se

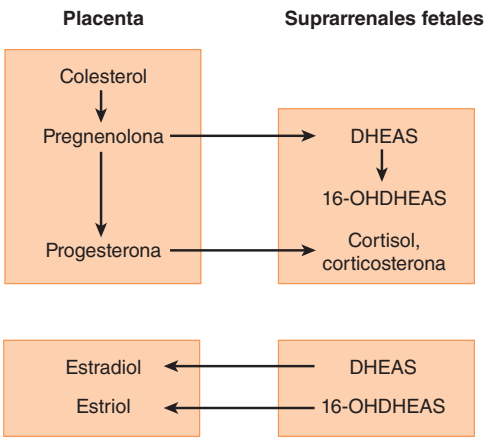


FIGURA 22-21 Interacciones de la placenta y la corteza suprarrenal fetal en la producción de esteroides. DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; 16-OHDHEAS, 16-hidroxidehidroepiandrosterona.

reblandece y dilata, mientras el cuerpo uterino se contrae y expulsa al feto.

Aún se desconocen muchos de los mecanismos que estimulan el inicio del trabajo de parto. Un factor es el aumento de los estrógenos circulantes producido por mayor cantidad de sulfato de dehidroepiandrosterona circulante, la cual eleva el potencial de excitación del útero, así como el número de conexiones comunicantes entre las células miometriales y provoca la generación de más prostaglandinas, las cuales a su vez originan las contracciones uterinas. En el ser humano, aumenta la secreción de hormona liberadora de corticotropina en el hipotálamo fetal; a esto, se agrega la mayor producción placentaria de esta misma hormona. Así, se incrementa la concentración de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) circulante en el feto y el aumento resultante en el cortisol acelera la maduración del sistema respiratorio. Por consiguiente, de cierta manera, el feto elige este momento para nacer, al elevarse la secreción de hormona liberadora de corticotropina.

Durante el embarazo, el número de receptores de oxitocina en el miometrio y la decidua (que constituye el endometrio del embarazo) se multiplica más de 100 veces y alcanza su punto máximo al principio del trabajo de parto. Los estrógenos incrementan el número de receptores de oxitocina y la distensión uterina al final de la gestación también aumenta su formación. Al principio del trabajo de parto, la concentración de oxitocina en plasma materno no se eleva más allá de la cifra previa de 25 pg/ml. Probablemente el incremento considerable de receptores de oxitocina provoca la reacción del útero a una concentración plasmática normal de la misma. Sin embargo, por lo menos en las ratas, la cantidad de mRNA de oxitocina en el útero se eleva, alcanzando su punto máximo al término; esto sugiere la posible participación de la oxitocina local en el proceso.

El trabajo de parto prematuro constituye un problema, puesto que los lactantes prematuros tienen un índice de mortalidad alto y a menudo necesitan una atención intensiva y costosa. La 17α-hidroxiprogesterona intramuscular reduce de modo considerable la incidencia del trabajo de parto prematuro. El mecanismo de este efecto es incierto, pero tal vez el esteroide proporciona una concentración estable de progesterona circulante. La progesterona relaja al músculo liso uterino, inhibe la acción de la oxitocina sobre el músculo y reduce la formación de conexiones comunicantes entre las fibras musculares. Todas estas acciones inhiben el inicio del trabajo de parto.

Una vez iniciado el trabajo de parto, las contracciones uterinas dilatan el cuello uterino y esta dilatación a su vez estimula señales a los nervios aferentes que incrementan la secreción de oxitocina **(fig. 22-22)**. La concentración de oxitocina plasmática se eleva, con lo cual hace posible la acción de mayor cantidad de esta hormona sobre el útero. Así, se establece un mecanismo de retroalimentación positiva que ayuda al parto y termina con la expulsión de los productos de la concepción. La oxitocina aumenta las contracciones uterinas de dos maneras: 1) actúa directamente sobre las células del músculo uterino liso para que se contraigan, y 2) estimula la formación de prostaglandinas en la decidua. Estas últimas propician las contracciones inducidas por la oxitocina.

Durante el trabajo de parto, los reflejos medulares y las contracciones voluntarias de los músculos abdominales ("pujo") también ayudan en el parto. Sin embargo, puede haber parto sin pujar y sin incremento reflejo en la secreción hipofisiaria de oxitocina puesto que las mujeres parapléjicas tienen trabajo de parto y parto.

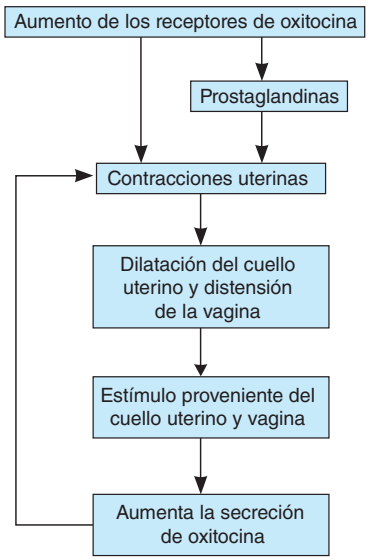


FIGURA 22-22 **Participación de la oxitocina en el parto.**

LACTANCIA

Crecimiento mamario

Se requieren numerosas hormonas para el desarrollo mamario completo. En general, los estrógenos regulan la proliferación de los conductos mamarios y, la progesterona, el desarrollo de los lóbulos. En ratas, se requiere prolactina para el crecimiento de las glándulas durante la pubertad, pero no se sabe si dicha hormona es necesaria en la mujer. Durante el embarazo, la concentración de prolactina se eleva de manera uniforme hasta el término, al igual que la cifra de estrógenos y progesterona, que tiene como resultado un crecimiento lobuloalveolar completo.

Secreción y excreción de leche

En el cuadro 22-6 se muestra la composición de la leche humana y la leche de vaca. En los roedores tratados con estrógenos y progesterona, las inyecciones de prolactina provocan la formación de gotas de leche y su secreción hacia los conductos. La oxitocina produce la contracción de las células mioepiteliales que revisten las paredes de los conductos, lo cual causa expulsión de la leche a través del pezón.

Inicio de la lactancia después del parto

Las glándulas mamarias crecen durante el embarazo como respuesta a la alta concentración circulante de estrógenos, progesterona, prolactina y, quizá, gonadotropina coriónica humana. Se secreta leche hacia los conductos desde el quinto mes, pero esta cantidad es muy pequeña si se compara con el valor máximo de secreción de leche posterior al parto. La mayoría de los animales secreta leche desde la primera hora después del parto, pero en las mujeres la leche tarda en "bajar" entre uno y tres días.

Luego de la expulsión de la placenta durante el parto, la concentración de estrógenos y progesterona circulantes desciende de forma repentina. Esta reducción súbita de los estrógenos circulantes estimula la lactancia. La prolactina y los estrógenos son sinérgicos para el crecimiento mamario, pero estos últimos antagonizan el efecto generador de leche de la prolactina en la glándula mamaria. De hecho, en mujeres que no desean amamantar a sus hijos, es factible proporcionar estrógenos para suspender la lactancia.

La succión no solo despierta la liberación refleja de oxitocina y la eyección de leche, sino también mantiene y aumenta la secreción de leche puesto que estimula la secreción de prolactina.

CUADRO 22-6 **Composición del calostro y la leche[a]**

Componente	Calostro humano	Leche humana	Leche de vaca
Agua, g	…	88	88
Lactosa, g	5.3	6.8	5.0
Proteína, g	2.7	1.2	3.3
Razón caseína: lactoalbúmina	…	1:2	3:1
Grasa, g	2.9	3.8	3.7
Ácido linoleico	…	8.3% de grasa	1.6% de grasa
Sodio, mg	92	15	58
Potasio, mg	55	55	138
Cloro, mg	117	43	103
Calcio, mg	31	33	125
Magnesio, mg	4	4	12
Fósforo, mg	14	15	100
Hierro, mg	0.09[b]	0.15[b]	0.10[b]
Vitamina A, µg	89	53	34
Vitamina D, µg	…	0.03[b]	0.06[b]
Tiamina, µg	15	16	42
Riboflavina, µg	30	43	157
Ácido nicotínico, µg	75	172	85
Ácido ascórbico, mg	4.4[b]	4.3[b]	1.6[b]

[a]Peso por 100 ml.

[b]Fuente deficiente.

Con autorización de Findlay ALR: Lactation. Res Reprod (Nov)1974;6(6).

Efecto de la lactancia en los ciclos menstruales

Las mujeres que no amamantan suelen tener su primer periodo menstrual seis semanas después del parto. Sin embargo, aquellas con una lactancia regular tienen amenorrea por 25 a 30 semanas. La alimentación al pecho materno estimula la secreción de prolactina y la evidencia sugiere que esta última inhibe la secreción de hormona liberadora de gonadotropina, inhibe la acción de esta hormona sobre la hipófisis y antagoniza el efecto de las gonadotropinas sobre los ovarios. La ovulación se inhibe y los ovarios se encuentran inactivos, de manera que los estrógenos y la progesterona descienden de modo considerable. Como consecuencia, solo 5 a 10% de las mujeres se embaraza durante la lactancia y desde hace mucho tiempo se sabe

RECUADRO CLÍNICO 22-5

Síndrome de Chiari-Frommel

Una enfermedad interesante, si bien poco común, es la persistencia de la producción de leche (**galactorrea**) y la amenorrea en mujeres que no amamantan después del parto. Esta alteración se denomina **síndrome de Chiari-Frommel** y, en ocasiones, se acompaña de atrofia genital; su causa es la secreción persistente de prolactina sin la secreción suficiente de hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante para la maduración de folículos nuevos y ovulación. En las mujeres no embarazadas con tumores hipofisiarios cromófobos y mujeres sujetas a la sección del tallo hipofisiario durante el tratamiento anticanceroso, se observa un patrón similar de galactorrea y amenorrea con prolactina circulante elevada.

que la lactancia es un método importante, aunque parcialmente eficaz, para el control de la natalidad. De hecho, solo 50% de los ciclos en los primeros seis meses después de reanudada la menstruación, es ovulatorio **(recuadro clínico 22-5)**.

Ginecomastia

El crecimiento de las glándulas mamarias en el varón se denomina **ginecomastia.** Esta alteración puede ser unilateral, pero por lo general es bilateral. Dicho signo es frecuente en recién nacidos por el paso transplacentario de estrógenos en la madre (aparece en 75%, de los productos). Asimismo, se han reportado casos leves y transitorios en 70% de los niños sanos durante la pubertad y en muchos varones mayores de 50 años de edad. Este trastorno acompaña a la resistencia androgénica; asimismo constituye una complicación del tratamiento con estrógenos y se observa en pacientes con tumores secretores de estrógenos. Se detecta en gran variedad de trastornos al parecer sin relación alguna, como los estados eunucoides, por hipertiroidismo y en cirrosis hepática. En ocasiones, la causa son los digitálicos, al parecer porque los glucósidos cardiacos son débilmente estrogénicos. Esta alteración también es causada por muchos otros fármacos. Se le ha observado en prisioneros de guerra desnutridos, pero solo cuando son liberados y bien alimentados. Una característica común en muchos o quizá en todos los casos de ginecomastia, es la relación plasmática elevada entre estrógenos y andrógenos por incremento de los estrógenos circulantes o la reducción de los andrógenos.

HORMONAS Y CÁNCER

Cerca de 35% de los carcinomas de glándula mamaria en mujeres en edad reproductiva **depende de los estrógenos**; su crecimiento se debe a la presencia de estrógenos en la circulación. Los tumores no se curan al reducir la secreción de estrógenos, pero los síntomas disminuyen de manera notable y el tumor presenta regresión durante meses o años antes de recurrir (véase cap. 16). Las mujeres con tumores dependientes de estrógenos a menudo manifiestan una remisión cuando se realiza una ooforectomía. También se logra la remisión, al inhibir la acción estrogénica con **tamoxifeno** y al impedir la formación de estrógenos con los fármacos que inhiben la **aromatasa** (fig. 22-15), que son más eficaces.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las diferencias entre varones y mujeres dependen básicamente de un solo cromosoma (cromosoma Y) y de un par de estructuras endocrinas (las gónadas); los testículos en los varones y los ovarios en las mujeres.
- Las gónadas tienen una función doble: la producción de células germinativas (gametogénesis) y la secreción de hormonas sexuales. Los testículos secretan grandes cantidades de andrógenos, principalmente testosterona, pero también producen pequeñas cantidades de estrógenos. Los ovarios liberan grandes cifras de estrógenos y reducidas concentraciones de andrógenos.
- El aparato reproductor de la mujer muestra cambios cíclicos regulares que, según los expertos, constituyen la preparación periódica para la fecundación y el embarazo. En mujeres y otros primates, el ciclo es **menstrual** y denota la pérdida periódica de sangre por la vagina que aparece al desprenderse la mucosa uterina (**menstruación**).
- Los ovarios también secretan progesterona, esteroide con funciones especiales para preparar al útero para el embarazo. Durante este, los ovarios secretan relaxina, la cual facilita el parto. En ambos géneros, las gónadas generan otros polipéptidos, como la inhibina B, un polipéptido que impide la secreción de hormona foliculoestimulante.
- En las mujeres hay un periodo denominado perimenopausia, que antecede a la menopausia y puede durar hasta 10 años; durante ese tiempo, los ciclos menstruales se vuelven irregulares y la concentración de inhibinas desciende.
- Durante la menopausia, los ovarios ya no secretan progesterona y solo se produce una pequeña cantidad de 17β-estradiol y estrógenos por aromatización de la androstendiona en los tejidos periféricos.
- Los estrógenos naturales son **17β-estradiol, estrona** y **estriol.** Estos son secretados principalmente por las células de la granulosa de los folículos ováricos, el cuerpo lúteo y la placenta. Su biosíntesis depende de la enzima **aromatasa** (CYP19) que biotransforma la testosterona en estradiol y la androstendiona en estrona. Esta última reacción también ocurre en grasa, hígado, músculo y cerebro.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. En una mujer joven con concentración plasmática elevada de triyodotironina (T_3), cortisol y actividad de la renina, presión arterial ligeramente alta y ausencia de signos o síntomas de tirotoxicosis o síndrome de Cushing, la explicación más probable es que:
   A. ha recibido hormona estimulante de tiroides y hormona adrenocorticotrópica
   B. ha recibido triyodotironina y cortisol
   C. se encuentra en el tercer trimestre del embarazo
   D. tiene un tumor adrenocortical
   E. ha sido objeto de estrés por un largo periodo.
2. En seres humanos, la fertilización por lo general ocurre en:
   A. vagina
   B. cuello uterino
   C. cavidad uterina
   D. trompas uterinas
   E. cavidad abdominal.

3. ¿Cuál de los siguientes *no* es un esteroide?
   A. 17α-Hidroxiprogesterona
   B. Estrona
   C. Relaxina
   D. Pregnenolona
   E. Etiocolanolona.
4. ¿Cuál de los siguientes probablemente desencadena el comienzo del trabajo de parto?
   A. La hormona adrenocorticotrópica en el feto
   B. La hormona adrenocorticotrópica en la madre
   C. Las prostaglandinas
   D. La oxitocina
   E. La renina placentaria.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, *et al.*: Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways, and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. Endocrinol Rev 1998;19:225.

Mather JP, Moore A, Li R-H: Activins, inhibins, and follistatins: Further thoughts on a growing family of regulators. Proc Soc Exper Biol Med 1997;215:209.

Matthews J, Gustafson J-A: Estrogen signaling: A subtle balance between ER_{α} and ER_{β}. Mol Interv 2003;3:281.

McLaughlin DT, Donahoe PR: Sex determination and differentiation. N Engl J Med 2004;350:367.

Naz RK (editor): *Endocrine Disruptors*. CRC Press, 1998.

Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG: The control of labor. N Engl J Med 1999;341:660.

Primakoff P, Nyles DG: Penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm–egg interaction. Science 2002;296:2183.

Simpson ER, Clyne C, Rubin G, et al. Aromatase—A brief overview. Annu Rev Physiol. 2002;64:93.

Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL: *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management,* 4th ed. Saunders, 1999.

CAPÍTULO 23

Fisiología del aparato reproductor masculino

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Enumerar las hormonas principales secretadas por las células de Leydig y de Sertoli de testículos.
- Describir los pasos de la espermatogénesis.
- Describir los mecanismos que generan la erección y eyaculación.
- Distinguir la estructura general de la testosterona y describir su biosíntesis, transporte, metabolismo y acciones.
- Describir los procesos que intervienen en la regulación de la secreción de testosterona.

INTRODUCCIÓN

En el capítulo 22 se revisó la participación de los testículos funcionales y secretores en la formación de los genitales del varón, la acción de las hormonas masculinas en el cerebro en los comienzos del desarrollo y el desarrollo del aparato reproductor del varón de la adolescencia a la vida adulta. Como se observó en la mujer, las gónadas del varón tienen doble función: la producción de células germinativas (**gametogénesis)** y la secreción de **hormonas sexuales.** Los **andrógenos** son los esteroides sexuales que tienen acción masculinizante. Los testículos secretan grandes cantidades de andrógenos**,** en particular **testosterona,** pero también producen cantidades pequeñas de estrógenos. A diferencia de lo observado en mujeres, la secreción de gonadotropina por el varón no es cíclica y una vez que llega a la madurez la función gonadal masculina, disminuye poco a poco conforme tiene más años el varón, pero persiste la capacidad de producir gametos viables. En este capítulo se revisa la estructura y fisiología del aparato reproductor del varón maduro.

APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

ESTRUCTURA

Los testículos constan de asas de **túbulos seminíferos** contorneados, en cuyas paredes se forman los espermatozoides a partir de las células germinativas primitivas (**espermatogénesis**). Ambos extremos de cada asa desembocan en una red de conductos en la cabeza del **epidídimo**. Desde allí, los espermatozoides atraviesan la cola del epidídimo para llegar hasta el **conducto deferente.** A través de los **conductos eyaculadores** llegan hasta la uretra y al cuerpo de la **próstata** en el momento de la eyaculación (fig. 23-1). Entre los túbulos de los testículos, existen nidos de células que contienen gránulos lipídicos, las **células intersticiales de Leydig** (células de Leydig; figs. 23-2 y 23-3) que secretan testosterona hacia la circulación. Las arterias espermáticas de los testículos son tortuosas y la sangre viaja paralela, pero en dirección opuesta a la sangre del plexo pampiniforme de las venas espermáticas. Esta disposición anatómica permite el intercambio de calor y testosterona en forma de contracorriente. En el capítulo 37 se describen los principios del intercambio por contracorriente en relación con el riñón.

GAMETOGÉNESIS Y EYACULACIÓN

Barrera hematotesticular

Las paredes de los túbulos seminíferos están revestidas por células germinativas y **células de Sertoli**, que son grandes y complejas y contienen glucógeno; asimismo, se extienden desde la lámina basal del túbulo hasta la luz (fig. 23-3). Las células germinativas deben estar en contacto con las de Sertoli para sobrevivir, y este contacto se mantiene por medio de puentes citoplásmicos. Las uniones estrechas entre las células de Sertoli adyacentes cerca de la lámina basal,

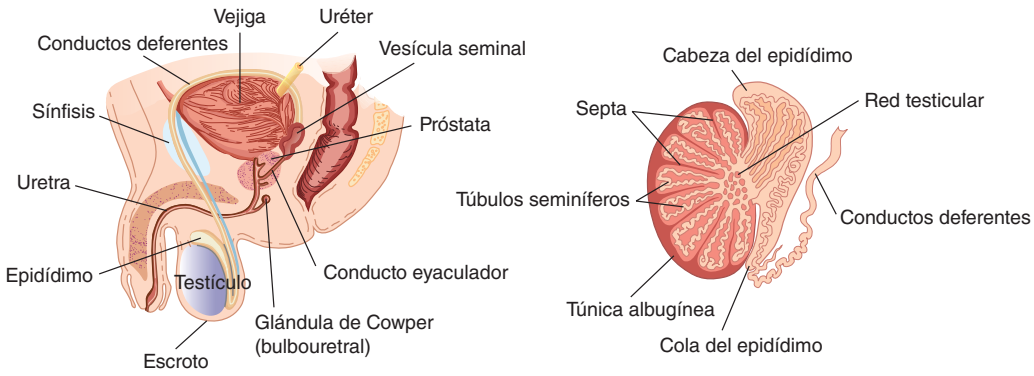


FIGURA 23-1 Sistema reproductor masculino. Del lado izquierdo se muestran las características anatómicas del sistema reproductor masculino en relación con la vejiga. A la derecha se muestra un corte transversal del sistema de conductos dentro del testículo.

forman una **barrera hematotesticular** que impide el paso de moléculas grandes desde tejido intersticial y parte del túbulo cerca de la lámina basal (compartimiento basal) hacia la región cercana a la luz tubular (compartimiento adluminal) y la luz. Sin embargo, los esteroides atraviesan esta barrera con facilidad y se cuenta con evidencia indicativa de que algunas proteínas cruzan las células de Sertoli a las de Leydig y viceversa de manera parácrina. Además, los gametos en proceso de germinación deben cruzar la barrera mientras se desplazan hacia la luz. Al parecer esto sucede sin alteración de la barrera por medio de la desintegración coordinada de las uniones apretadas sobre las células germinativas, con la formación concomitante de nuevas uniones estrechas bajo las mismas.

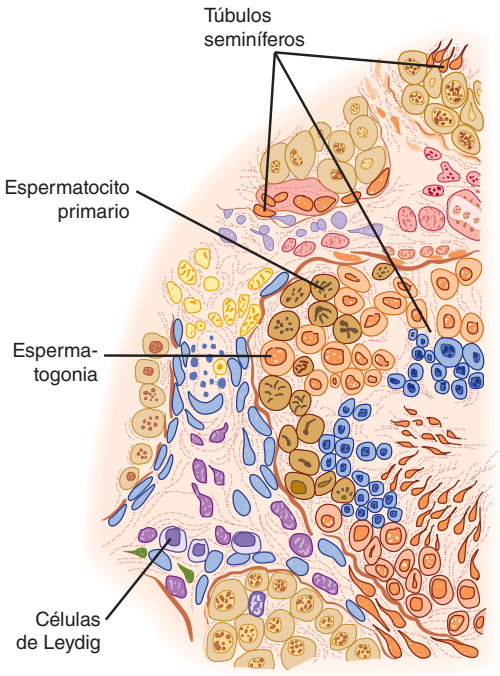


FIGURA 23-2 Proyección de un testículo humano. Corte transversal que muestra la diversidad de la morfología celular dentro del testículo.

El líquido en la luz de los túbulos seminíferos es muy diferente del plasma; contiene muy pocas proteínas y glucosa, pero abundan los andrógenos, estrógenos, iones potasio, inositol y ácidos glutámico y aspártico. Al parecer su composición depende de la barrera hematotesticular. Esta última también protege las células germinativas de los agentes nocivos transmitidos por vía hematógena, evita la penetración de productos antigénicos de la división y maduración de las células germinativas a la circulación, generando una respuesta autoinmunitaria, y ayuda a establecer un gradiente osmótico que facilita el desplazamiento de líquidos hacia la luz tubular.

Espermatogénesis

Las **espermatogonias** son células germinativas primitivas próximas a la lámina basal de los túbulos seminíferos y maduran hasta formar **espermatocitos primarios** (fig. 23-3). Este proceso inicia durante la adolescencia. Los espermatocitos primarios muestran división meiótica, con reducción del número de cromosomas. En este proceso de dos fases, se dividen para formar **espermatocitos secundarios** y luego **espermátides,** las cuales contienen el número haploide de 23 cromosomas. Las espermátides maduran hasta formar **espermatozoides (esperma).** Conforme una sola espermatogonia se divide y madura, sus descendientes permanecen vinculados por medio de puentes citoplásmicos hasta la última fase de la espermátide. La disposición anterior permite asegurar la sincronía de la diferenciación de cada clona de células germinativas. El número calculado de espermátides formados a partir de un solo espermatogonio es de 512. La formación de espermatozoides maduros a partir de una célula germinativa primitiva por la espermatogénesis en los varones dura alrededor de 74 días.

Cada espermatozoide es una célula móvil, intricada, con abundante DNA y posee una cabeza que consta básicamente de material cromosómico (fig. 23-4). La cabeza se cubre con un capuchón denominado **acrosoma**, un organelo similar a un lisosoma en el cual abundan las enzimas que participan en la penetración espermática en el óvulo y otros acontecimientos de la fertilización. La cola móvil del espermatozoide es envuelta en su porción proximal por una vaina que contiene numerosas mitocondrias. Las membranas de las espermátides tardías y los espermatozoides contienen una variedad especial de enzima convertidora de angiotensina denominada **enzima germinativa convertidora de angiotensina**

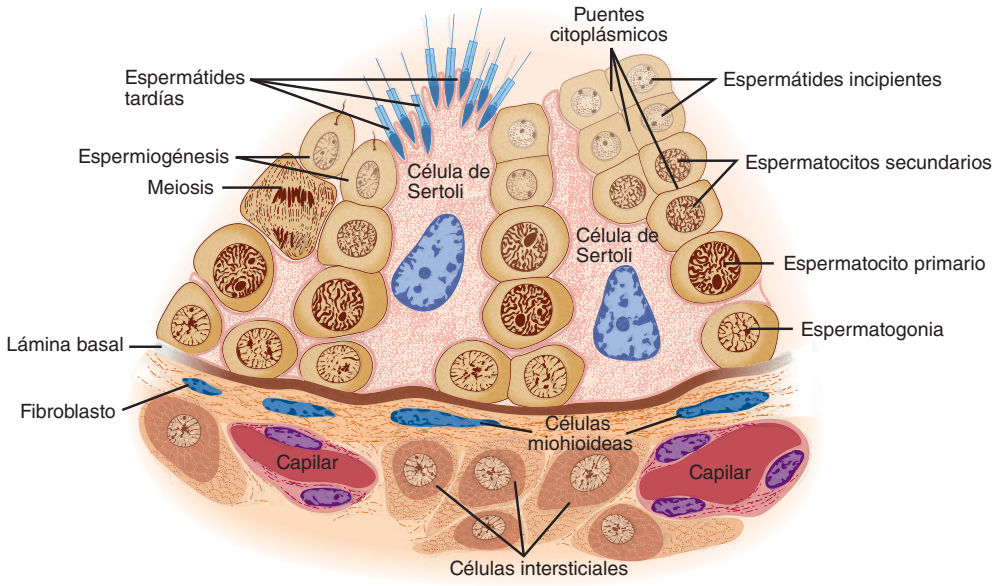


FIGURA 23-3 Epitelio seminífero. Observe que las células germinativas en desarrollo permanecen conectadas por puentes citoplásmicos durante la primera parte de la fase de espermátide y que estas células se rodean de citoplasma de las células de Sertoli conforme se desplazan de la lámina basal a la luz. (Reproducido con autorización de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology: Text & Atlas*, 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2003.)

(gACE). La ACE germinativa es transcrita desde el mismo gen en la forma de ACE somática (sACE); sin embargo esta última muestra una expresión hística específica con base en la alternancia del sitio de inicio de la transcripción y los patrones alternos de corte y empalme. No se ha dilucidado la función completa de gAGE, aunque los ratones con bloqueo del gen específico de gACE son estériles.

Las espermátides maduran para formar espermatozoides en los pliegues profundos del citoplasma de las células de Sertoli (fig. 23-3). Los espermatozoides maduros son liberados a partir de las células de Sertoli y se encuentran libres en la luz de los túbulos. Las células de Sertoli secretan **proteína transportadora de andrógenos (ABP), inhibina** y **sustancia inhibidora de los conductos de Müller.** Estas no sintetizan andrógenos, pero contienen **aromatasa (CYP19)**, que es la enzima encargada de convertir andrógenos en estrógenos y pueden producir estrógenos. Una de las funciones probables de la proteína transportadora de andrógenos es ayudar a preservar un suministro estable y elevado de estos en el líquido tubular. La inhibina impide la secreción de hormona foliculoestimulante.

La hormona foliculoestimulante y los andrógenos conservan la función gametógena de los testículos. Después de una hipofisiectomía, la inyección de hormona luteinizante incrementa la concentración local de andrógenos en los testículos, la cual mantiene la espermatogénesis. Al parecer los estadios de espermatogonia a espermátide son independientes de los andrógenos. Sin embargo, la maduración de espermátides a espermatozoides depende de los andrógenos que actúan sobre las células de Sertoli, en las cuales se incrustan los espermatozoides inmaduros. La hormona foliculoestimulante tiene efectos sobre las células de Sertoli para facilitar las últimas etapas de maduración de las espermátides. Asimismo, favorece la producción de proteína transportadora de andrógenos.

Una observación interesante es el contenido abundante de estrógenos en el líquido de la *red testicular* (fig. 23-1) y las paredes de esta red contienen numerosos receptores de estrógenos α (Erα). En esta región, el líquido es reabsorbido y los espermatozoides se concentran. Si esto no sucede, los espermatozoides que penetran al epidídimo se diluyen en una gran cantidad de líquido, lo cual da como resultado fertilidad reducida.

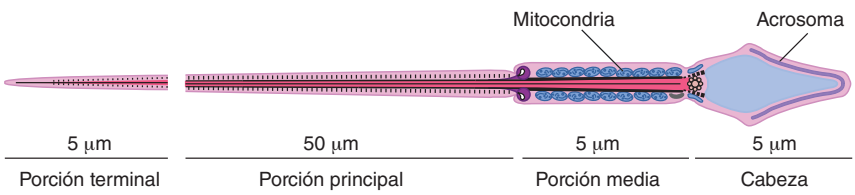


FIGURA 23-4 Espermatozoide humano, corte longitudinal. Observe el acrosoma, organelo que cubre la mitad de la cabeza del espermatozoide dentro de la membrana plasmática del mismo. (Reproducido con autorización de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology: Text & Atlas*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2005.)

Desarrollo ulterior de los espermatozoides

Los espermatozoides que abandonan los testículos no son completamente móviles. Siguen madurando y adquieren motilidad durante su paso por el epidídimo. De manera evidente la motilidad es importante *in vivo*, pero la fertilización ocurre *in vitro* si se inyecta directamente en el óvulo un espermatozoide inmóvil proveniente de la cabeza del epidídimo. La capacidad de desplazarse en sentido anterógrado (**movilidad progresiva**) que se adquiere en el epidídimo entraña la activación del único grupo de proteínas pertenecientes a la familia **CatSper** localizadas en el segmento principal de la cola del espermatozoide. CatSpers forma un conducto de calcio sensible a alcalinos que adquiere mayor actividad conforme el espermatozoide pasa del medio ácido de la vagina (pH~5) al moco cervical (pH~8, en promedio). Los espermatozoides de ratones con bloqueo génico que no expresan CatSper 1-4 muestran alteraciones de la movilidad y son infértiles, lo cual destaca la importancia de tales proteínas. Además, los espermatozoides expresan receptores olfatorios y los ovarios producen moléculas similares a odorantes. La evidencia más reciente indica que estas moléculas y sus receptores interactúan, con lo cual facilitan el desplazamiento de los espermatozoides hacia el ovario (quimiotaxis).

La eyaculación de los espermatozoides comprende contracciones de los conductos deferentes mediadas por los receptores P2X, conductos de cationes regulados por ligandos que reaccionan al trifosfato de adenosina (ATP) (véase cap. 7); los ratones con bloqueo génico de estos receptores son infértiles.

Una vez eyaculados en la mujer, los espermatozoides suben desde el útero hasta el istmo de las trompas uterinas (salpinges), donde reducen su velocidad y se someten a **capacitación**. Este proceso tiene dos componentes: aumenta la motilidad de los espermatozoides y facilita su preparación para la reacción acrosómica. No obstante, al parecer la función de la capacitación es solo facilitar y no es obligatoria, puesto que también ocurre fertilización fácilmente *in vitro*. Desde el istmo, los espermatozoides capacitados se desplazan rápidamente hasta la porción ampular de las trompas uterinas, donde se lleva a cabo la fertilización.

Efecto de la temperatura

La espermatogénesis requiere una temperatura mucho menor comparada con la del interior del cuerpo. Normalmente, los testículos se mantienen a una temperatura de 32°C que se conserva gracias a la circulación de aire alrededor del escroto y quizá por el intercambio térmico en forma de contracorriente entre las arterias y las venas espermáticas. Cuando los testículos son retenidos en el abdomen o si, en los animales de experimentación, se mantienen cerca del cuerpo por medio de un sujetador apretado, las paredes tubulares degeneran y ocurre infertilidad. Las situaciones en que aumenta el calor alrededor de los testículos en los seres humanos (como baños calientes a 43-45°C por 30 min/día) y ("suspensorios" aislados térmicamente, de uso en deportes) disminuyen el número de espermatozoides en algunos casos en 90%. Sin embargo, tales reducciones no son suficientemente constantes como para usarlas como métodos anticonceptivos confiables. Además, los datos sugieren que las estaciones tienen cierto efecto en el ser humano, puesto que el recuento espermático es mayor durante los meses de invierno, a pesar de la temperatura a la cual se exponga el escroto.

Semen

El líquido eyaculado al momento del orgasmo es el **semen**; este contiene espermatozoides y secreciones de las vesículas seminales, la próstata, las glándulas de Cowper y, tal vez, de las glándulas uretrales **(cuadro 23-1)**. El volumen promedio por eyaculación es de 2.5 a 3.5 ml después de algunos días de abstinencia de actividad sexual. El volumen del semen y el recuento espermático se reducen de manera rápida luego de varias eyaculaciones. Aunque solo se necesita un espermatozoide para fertilizar el óvulo, cada mililitro de semen contiene alrededor de 100 millones de espermatozoides. La disminución en la producción de espermatozoides se acompaña de infecundidad: la mitad de los varones que tienen 20 a 40 millones/ml y esencialmente todos los que tienen menos de 20 millones/ml son estériles. La presencia de muchos espermatozoides con alteraciones morfológicas o inmóviles también se correlaciona con infertilidad. Las **prostaglandinas** del semen, que provienen en realidad de las vesículas seminales, son abundantes pero esta función en el semen no se conoce. Las causas de la infecundidad del varón y también los mecanismos fundamentales de los espermatozoides en la fecundación se utilizan como dato orientador para la obtención de anticonceptivos para varones **(recuadro clínico 23-1)**.

Los espermatozoides del ser humano se desplazan a una velocidad de 3 mm/min a través del aparato reproductor femenino. Los espermatozoides llegan a las trompas uterinas en 30 a 60 min luego de la copulación. Las contracciones de los órganos femeninos facilitan el transporte de estos hasta dichas trompas.

Erección

La erección inicia por la dilatación de las arteriolas del pene. Una vez que el tejido eréctil se llena de sangre, las venas se comprimen, con lo cual se bloquea la circulación y se suma turgencia al órgano. Los centros integrados en los segmentos lumbares de la médula espinal se activan por impulsos en las fibras aferentes de los genitales y las

CUADRO 23-1 Composición del semen humano

Color: blanco, opalescente	
Densidad: 1.028	
pH: 7.35-7.50	
Recuento espermático: promedio 100 millones/ml, con menos de 20% de formas anómalas	
Otros componentes: Fructuosa (1.5-6.5 mg/ml) Fosforilcolina Ergotioneína Ácido ascórbico Flavinas Prostaglandinas	Desde las vesículas seminales (contribuye con 60% del volumen total)
Espermina Ácido cítrico Colesterol, fosfolípidos Fibrinolisina, fibrinogenasa Cinc Fosfatasa ácida	Desde la próstata (contribuye con 20% del volumen total)
Fosfato Bicarbonato Hialuronidasa	Amortiguadores

RECUADRO CLÍNICO 23-1

Técnicas anticonceptivas del varón

Se han explorado con fines anticonceptivos en varones algunos métodos que no dependen de la intervención física (como el control hormonal de desarrollo de espermatozoides; modificación de proteínas importantes en la fecundación [como CatSpers] y el uso de compuestos naturales que limiten la función de las células espermáticas). Sin embargo, al considerar el número de espermatozoides y su capacidad de regeneración ha sido difícil crear métodos que disminuyan en grado suficiente la producción de espermatozoides o que limiten su función, y que carezcan de efectos adversos. En vez del control farmacológico, la técnica anticonceptiva más común en los varones sigue siendo la ligadura bilateral de los conductos deferentes (**vasectomía**), un procedimiento anticonceptivo relativamente inocuo y cómodo. Como dato interesante, en promedio, la mitad de los varones sometidos a vasectomía terminan por mostrar anticuerpos contra los espermatozoides; en monos, la presencia de estos anticuerpos se acompañó de mayor incidencia de infecundidad después de restaurar el libre tránsito del conducto deferente. Sin embargo, los anticuerpos contra espermatozoides al parecer no tienen otros efectos adversos. Otras posibilidades en vez de la ligadura son la oclusión del conducto deferente con tapones de silicona, por ejemplo, para bloquear dicha estructura, en tanto se deja el conducto intacto, de tal forma que se facilite la "inversión" de la técnica si lo desea el varón. No es sorprendente que los métodos mencionados no tengan la misma eficacia que la vasectomía tradicional.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Reversión de la vasectomía: alguna vez fue muy difícil recuperar el libre tránsito del conducto deferente en varones que deseaban recuperar su fecundidad, pero ha mejorado poco a poco la tasa de buenos resultados y operaciones de ese tipo. La reversión satisfactoria de la vasectomía causa recuentos significativos de espermatozoides, en el término de meses, aunque no es raro que surjan retrasos de un año o más. Los buenos resultados finales, que se miden por el número de embarazos, se vuelven manifiestos en la mitad de los casos de reversión, en término de dos años.

vías descendentes que median la erección en respuesta a los estímulos psicológicos eróticos. Las fibras parasimpáticas eferentes se encuentran en los nervios esplácnicos pélvicos (**nervios erectores**). Al parecer estas fibras liberan acetilcolina y polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) como cotransmisores (véase cap. 7).

Los nervios erectores contienen fibras no colinérgicas y no adrenérgicas que poseen gran cantidad de **óxido nítrico (NO) sintasa,** enzima que cataliza la formación de óxido nítrico (véase cap. 32). Este último activa la guanilil ciclasa, lo cual aumenta la producción de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que es un vasodilatador potente. La inyección de inhibidores de óxido nítrico sintasa evita la erección que normalmente ocurre al estimular los nervios pélvicos en animales de experimentación. Como consecuencia, resulta claro que dicho compuesto tiene una función importante en la erección. Los fármacos sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo inhiben la desintegración de cGMP a través de la fosfodiesterasa y se ha generalizado su uso en el mundo para el tratamiento de la disfunción erectil. Las numerosas fosfodiesterasas (PDE) del organismo se han dividido en siete familias de isoenzimas y estos fármacos son más activos contra la fosfodiesterasa tipo 5, la cual se encuentra en los cuerpos cavernosos (recuadro clínico 5-7). No obstante, vale la pena subrayar que estos medicamentos también inhiben de modo considerable la fosfodiesterasa 6 (y otras, a dosis elevadas). La fosfodiesterasa 6 se encuentra en la retina y uno de los efectos colaterales de estos fármacos es la pérdida transitoria de la habilidad para distinguir entre los colores azul y verde (véase cap. 9).

Por lo general, la erección se interrumpe por los impulsos vasoconstrictores simpáticos que reciben las arteriolas del pene.

Eyaculación

Esta es un reflejo medular que consta de dos partes: la **emisión,** que corresponde a la salida del semen hacia la uretra y, la **eyaculación**, que es la expulsión del semen fuera de la uretra al momento del orgasmo. Las vías aferentes son básicamente fibras que provienen de los receptores táctiles ubicados en el glande del pene y las cuales llegan a la médula espinal a través de los nervios pudendos internos. La emisión es una respuesta simpática, integrada en los segmentos lumbares superiores de la médula espinal y llevada a cabo por la contracción de los músculos lisos de los vasos deferentes y las vesículas seminales en respuesta a los estímulos de los nervios hipogástricos. El semen es expulsado de la uretra por medio de contracciones del músculo bulbocavernoso, que es de tipo musculoesquelético. Los centros de los reflejos medulares de esta porción del reflejo se ubican en los segmentos sacro superior y lumbar inferior de la médula espinal y las vías motoras viajan en las primeras tres raíces sacras y los nervios pudendos internos.

Antígeno prostático específico (PSA)

La próstata produce y libera hacia el semen y la circulación una proteasa de 30 kDa, que por lo general se denomina **antígeno prostático específico (PSA)**. El gen de este último tiene dos elementos de respuesta androgénica. Hidroliza al inhibidor de la motilidad espermática, semenogelina en el semen, y tiene una serie de sustratos en el plasma, pero su función precisa en la circulación se desconoce. En el cáncer prostático, el antígeno prostático específico se incrementa; por ello, este se utiliza como prueba para detectar dicha enfermedad. Sin embargo, también aumenta la concentración de PSA en la hiperplasia prostática benigna y en la prostatitis, y la eficacia de la medición de PSA como único elemento de detección inicial en el diagnóstico del cáncer de próstata se ha cuestionado en fecha reciente.

FUNCIÓN ENDOCRINA DE LOS TESTÍCULOS

Aspectos químicos y biosíntesis de la testosterona

La testosterona es la principal hormona de los testículos. Es un esteroide C_{19} con un grupo -OH en la posición 17 (fig. 23-5). Se

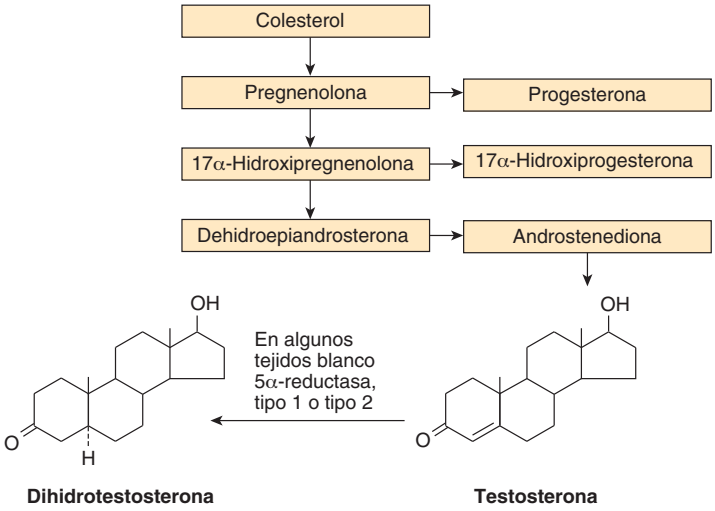


FIGURA 23-5 Biosíntesis de la testosterona. En la figura 22-7 se muestran las fórmulas de los esteroides precursores. Si bien el principal producto secretado por las células de Leydig es la testosterona, algunos precursores también entran en la circulación.

sintetiza a partir del colesterol en las células de Leydig y también se forma a partir de la androstenediona secretada por la corteza suprarrenal. Las vías biosintéticas en todos los órganos endocrinos que producen hormonas esteroides son similares; en lo único que difieren los órganos, es en los sistemas enzimáticos que contienen. En las células de Leydig, no hay las hidroxilasas 11 y 21 halladas en la corteza suprarrenal (fig. 20-7), pero poseen 17α-hidroxilasa. Por tanto, la pregnenolona se hidroxila en la posición 17 y luego sufre segmentación de su cadena lateral para formar dehidroepiandrosterona. Asimismo, se genera androstenediona a través de la progesterona y la 17-hidroxiprogesterona, pero esta vía es menos importante en el ser humano. Luego, la dehidroepiandrosterona y la androstenediona se convierten en testosterona.

La secreción de testosterona es regulada por la hormona luteinizante y el mecanismo por medio del cual esta hormona estimula las células de Leydig comprende mayor formación de cAMP a través del receptor de hormona luteinizante unido a las proteínas G y las G heterotriméricas estimuladoras. El cAMP incrementa la formación de colesterol a partir de los ésteres de colesteril y la conversión de colesterol a pregnenolona por medio de la activación de la proteína cinasa A.

Secreción

La testosterona se secreta a razón de 4 a 9 mg diarios (13.9 a 31.33 μmol/día) en los varones adultos sanos. En mujeres, se liberan pequeñas cantidades de testosterona, principalmente en el ovario, pero quizá también en las glándulas suprarrenales.

Transporte y metabolismo

Cerca de 98% de la testosterona plasmática se encuentra unida a proteínas: 65% se une a la globulina β denominada **globulina transportadora de esteroides gonadales** (**GBG**) o **globulina transportadora de esteroides sexuales,** y 33% a la albúmina (cuadro 23-2). Esta globulina también se une al estradiol. La concentración plasmática de testosterona plasmática (libre y unida) es de 300 a 1 000 ng/100 ml (10.4 a 34.7 nmol/L) en el varón adulto (fig. 22-8), comparado con 30 a 70 ng/100 ml (1.04 a 2.43 nmol/L en la mujer adulta. En el varón, desciende un poco con la edad.

Una pequeña cantidad de la testosterona circulante se convierte en estradiol, pero la mayor parte se transforma en 17-cetoesteroides, sobre todo androsterona y su isómero, etiocolanolona (fig. 23-6) y, luego, se excreta en la orina. Cerca de 66% de los 17-cetoesteroides urinarios es de origen suprarrenal y, 33%, de origen testicular. Si bien la mayoría de los 17 cetoesteroides corresponde a andrógenos débiles (20% o menos de la potencia de la testosterona), es importante subrayar que no todos los 17-cetoesteroides son andrógenos y no todos los andrógenos son 17-cetoesteroides. Por ejemplo, la etiocolanolona, no posee actividad androgénica y la testosterona misma no es un 17-cetoesteroide.

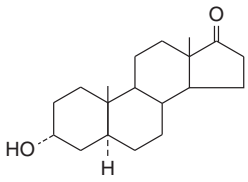
Acciones

Además de sus efectos durante el desarrollo embrionario, la testosterona y otros andrógenos generan su actividad inhibidora de la

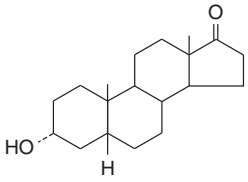
CUADRO 23-2 Distribución plasmática de esteroides gonadales y cortisol

		% Unido a		
Esteroide	**% libre**	**CBG**	**GBG**	**Albúmina**
Testosterona	2	0	65	33
Androstenediona	7	0	8	85
Estradiol	2	0	38	60
Progesterona	2	18	0	80
Cortisol	4	90	0	6

CBG, globulina transportadora de corticoesteroides; GBG, globulina transportadora de esteroides gonadales. (Usado con autorización de S Munroe.)



Androsterona



Etiocolanolona

FIGURA 23-6 **Metabolitos de la testosterona.** La androsterona y la etiocolanolona son dos metabolitos 17-cetoesteroides de la testosterona que se secretan en la orina.

retroalimentación sobre la secreción hipofisiaria de hormona luteinizante; ayudan al desarrollo y la conservación de las características sexuales secundarias masculinas; tienen un efecto anabólico sobre las proteínas, una acción promotora del crecimiento y, con la hormona foliculoestimulante, mantienen la espermatogénesis.

Características sexuales secundarias

En el cuadro 23-3 se resumen los numerosos cambios en la distribución del vello, la configuración corporal y el tamaño de los genitales, por los que pasan los niños durante la pubertad (las **características sexuales secundarias masculinas**). La próstata y las vesículas seminales crecen y estas últimas empiezan a secretar fructuosa. Al parecer este carbohidrato constituye el principal aporte nutritivo de los espermatozoides. Los efectos psicológicos de la testosterona son difíciles de definir en seres humanos, pero en animales de experimentación, los andrógenos propician la aparición de juegos bulliciosos y agresivos. Los efectos de los andrógenos y los estrógenos sobre el comportamiento sexual se revisan en el capítulo 15. Los andrógenos aumentan el vello corporal, pero reducen el pelo de la piel cabelluda (fig. 23-7). La alopecia hereditaria no suele aparecer a menos que exista dihidrotestosterona.

CUADRO 23-3 **Cambios en los niños durante la pubertad (características sexuales secundarias masculinas)**

Genitales externos: crecimiento del pene en longitud y espesor. El escroto se torna pigmentado y rugoso.
Genitales internos: crecimiento de las vesículas seminales, secretan y empiezan a producir fructuosa. Crecimiento de la próstata y glándulas bulbouretrales e inician su secreción.
Voz: crecimiento de la laringe, aumenta la longitud y el espesor de las cuerdas vocales y la voz es más ronca.
Crecimiento del vello: aparece barba. La línea del pelo del cuero cabelludo sufre recesión anterolateral. Crecimiento de vello púbico con patrón masculino (triángulo con punta superior). Aparece pelo en las axilas, pared torácica y alrededor del ano; aumenta la cantidad del vello corporal.
Cambios mentales: actitud más agresiva y activa. Interés en el género opuesto.
Conformación corporal: los hombros se ensanchan y los músculos crecen.
Piel: secreción de las glándulas sebáceas más espesa y abundante (lo cual predispone al acné).

Efectos anabólicos

Los andrógenos aumentan la síntesis y reducen la desintegración de las proteínas, lo cual ocasiona incremento en la velocidad del crecimiento. En el pasado, se discutía que aquéllos propiciaban la fusión de las epífisis de los huesos largos, con lo cual se interrumpía finalmente el crecimiento; hoy se sabe que el cierre de las epífisis es consecutivo en gran parte a los estrógenos (véase cap. 21). Los andrógenos causan la retención moderada de sodio, potasio, agua, calcio, sulfatos y fosfatos por sus efectos anabólicos; además, incrementan el tamaño de los riñones. Las dosis de testosterona exógena, que dan lugar a efectos anabólicos importantes, también son masculinizantes e incrementan la libido, lo cual limita la utilidad de las hormonas como anabólicos en los pacientes con enfermedades desgastantes. Se ha intentado crear esteroides sintéticos con una acción anabólica independiente de la actividad androgénica, pero no se ha tenido éxito.

Mecanismo de acción

Al igual que otros esteroides, la testosterona se une a un receptor intracelular y el complejo receptor-esteroide se une al DNA del

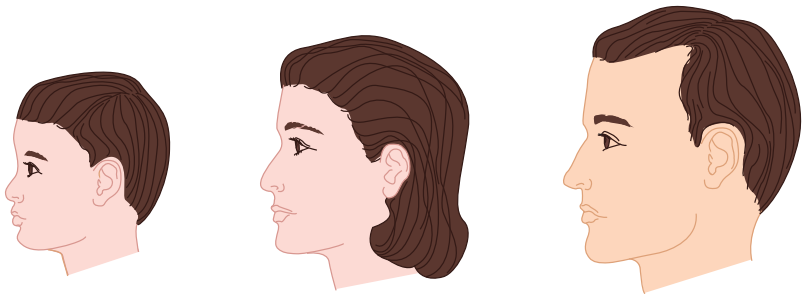


FIGURA 23-7 **Línea del pelo en niños y adultos.** La línea del pelo de la mujer es similar a la del niño, mientras la del varón muestra recesión temporal lateral.

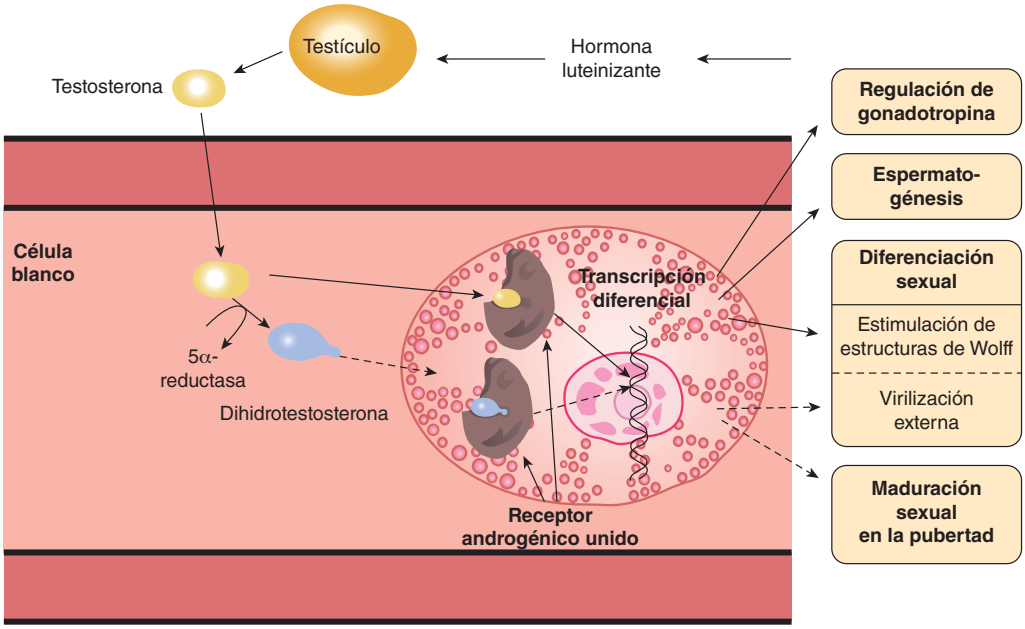


FIGURA 23-8 **Esquema de las acciones de la testosterona (flechas de línea continua) y la dihidrotestosterona (flechas punteadas).** Observe que ambas se unen al mismo receptor, pero la dihidrotestosterona lo hace de manera más eficaz. (Reproducida con autorización de Wilson JD, Griffin JE, Russell W: Steroid 5α-reductase 2 deficiency. Endocr Rev 1993 Oct;14(5):577-593.)

núcleo; esto facilita la transcripción de diversos genes. Además, la testosterona se convierte en **dihidrotestosterona (DHT, *dihydrotestosterone*)** por medio de la 5α-reductasa en algunas células blanco (figs. 23-5 y 23-8) y la dihidrotestosterona se une al mismo receptor intracelular que la testosterona. La DHT también circula y su concentración plasmática es de casi 10% de la concentración de la testosterona. Los complejos testosterona-receptor son menos estables que los complejos dihidrotestosterona-receptor en las células blanco y se adaptan menos a su situación en la cual se unen al DNA. Como consecuencia, la formación de dihidrotestosterona es una manera de amplificar la acción de la testosterona en los tejidos efectores. El ser humano posee dos 5α reductasas, codificadas por genes distintos. La 5α reductasa tipo 1 se encuentra en la piel del cuerpo y constituye la enzima dominante en la piel cabelluda. La 5α reductasa tipo 2 se encuentra en la piel genital, la próstata y otros tejidos genitales.

Los complejos testosterona-receptor regulan la maduración de los conductos de Wolff y, por tanto, de la formación de los genitales internos masculinos durante la embriogénesis, pero se necesitan complejos dihidrotestosterona-receptor para formar los genitales masculinos externos (fig. 23-8). Tales complejos son los principales reguladores del crecimiento prostático y quizá del crecimiento peniano en el momento de la pubertad, así como del vello facial, el acné y la recesión temporal de la línea del pelo. Por otro lado, el incremento de la masa muscular, el impulso sexual masculino y la libido dependen principalmente de la testosterona y no de la dihidrotestosterona (recuadro clínico 23-2).

Producción testicular de estrógenos

Más de 80% del estradiol y 95% de la estrona en el plasma de varones adultos se forma por aromatización extragonadal y extrasuprarrenal de la testosterona y la androstenediona circulante. El resto proviene

RECUADRO CLÍNICO 23-2

Deficiencia congénita de 5α-reductasa

Esta deficiencia, donde muta el gen de la 5α-reductasa tipo 2, es frecuente en algunas partes de la República Dominicana. Genera una variedad interesante de seudohermafroditismo masculino. Las personas con este síndrome nacen con genitales internos masculinos incluidos testículos, pero sus genitales externos son femeninos y casi siempre son educados como niñas. Sin embargo, cuando llegan a la pubertad, aumenta la secreción de hormona luteinizante y de testosterona circulante. Por consiguiente, desarrollan un contorno corporal masculino con libido masculina. En este momento, suelen cambiar su identidad de género y "se convierten en niños". El clítoris crece ("síndrome del pene a las 12") hasta el punto de que algunos individuos pueden tener relaciones sexuales con mujeres. Probablemente este crecimiento es consecutivo al aumento de hormona luteinizante y la producción de suficiente testosterona que evita la necesidad de amplificación de la dihidrotestosterona en los genitales.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Hoy en día, se utilizan en la clínica diversos medicamentos inhibidores de la 5α-reductasa como tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, así como la **finasterida**, la cual constituye el fármaco más utilizado, que actúa principalmente en la 5α-reductasa tipo 2.

de los testículos. Una parte del estradiol en la sangre venosa testicular se obtiene de las células de Leydig, pero otra parte también es producida por aromatización de los andrógenos en las células de Sertoli. En el varón, la concentración plasmática de estradiol es de 20 a 50 pg/ml (73 a 184 pmol/L) y la producción total es de 50 μg/día (184 nmol/día). A diferencia de lo que sucede en la mujer, en el varón la diferencia de estrógenos aumenta de manera moderada con la edad.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TESTICULAR

La hormona foliculoestimulante es trópica para las células de Sertoli; dicha hormona y los andrógenos conservan la función gametógena de los testículos; asimismo, propicia la secreción de proteína transportadora de andrógenos e inhibina. Esta última se autorregula para impedir la secreción de hormona foliculoestimulante. La hormona luteinizante es trópica para las células de Leydig y estimula la secreción de testosterona, que a su vez se autorregula para inhibir la secreción de hormona luteinizante. La LH ejerce acción trópica en las células de Leydig y estimula la secreción de testosterona, lo cual a su vez inicia el asa de retroalimentación para inhibir la secreción de dicha hormona. Algunas lesiones hipotalámicas en animales y enfermedades hipotalámicas del ser humano provocan atrofia de los testículos y pérdida de su función.

Inhibinas

La testosterona reduce la hormona luteinizante plasmática pero, excepto dosis elevadas, carece de efectos sobre la hormona foliculoestimulante plasmática. Esta última se incrementa en pacientes con atrofia de los túbulos seminíferos, pero con una concentración normal de testosterona y hormona luteinizante. Tales observaciones dieron lugar a la búsqueda de una **inhibina**, factor de origen testicular que impide la secreción de hormona foliculoestimulante. En los extractos testiculares de varones y el líquido antral de los folículos ováricos en mujeres, hay dos inhibinas. Estas constan de tres subunidades polipeptídicas: una subunidad α glucosilada con un peso molecular de 18 000 y dos subunidades β no glucosiladas, β_A y β_B, cada una con un peso molecular de 14 000. Las subunidades se forman a partir de proteínas precursoras (fig. 23-9). La subunidad α se combina con la β_A para conformar un heterodímero y, con una β_B, para constituir otro heterodímero, donde las subunidades se unen por medio de puentes disulfuro. Tanto $\alpha\beta_A$ (inhibina A) como $\alpha\beta_B$ (inhibina B) bloquean la secreción de hormona foliculoestimulante por su acción directa sobre la hipófisis, aunque hoy en día en apariencia la inhibina B es la que regula la hormona foliculoestimulante en varones y mujeres adultos. Las inhibinas son generadas por las células de Sertoli en varones y por las células de la granulosa en mujeres.

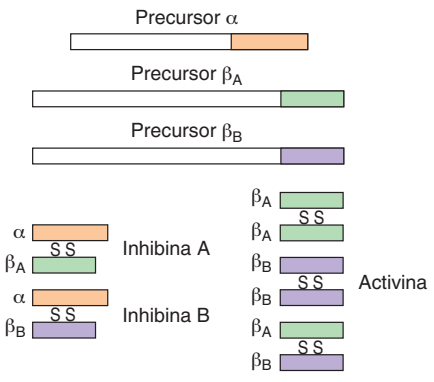


FIGURA 23-9 **Producción de inhibina y activina.** A partir de tres proteínas precursoras ($\alpha\beta_A$ y β_B) se producen cinco inhibinas y activinas separadas. SS, enlaces disulfuro.

También se forman los heterodímeros $\beta_A\beta_B$ y los homodímeros $\beta_A\beta_A$ y $\beta_B\beta_B$, los cuales estimulan en lugar de inhibir la secreción de hormona foliculoestimulante y, como consecuencia, se denominan **activinas**. No se conoce bien su función en la reproducción, no obstante, las inhibinas y las activinas son miembros de la superfamilia del factor transformador de crecimiento β (TGFβ) de los factores del crecimiento diméricos que también comprenden la sustancia inhibidora de los conductos de Müller. Se han identificado **receptores de activinas** pertenecientes a la familia de receptores de la serina-treonina cinasa. No sólo hay inhibinas y activinas en las gónadas; también se encuentran en el cerebro y muchos otros tejidos. En la médula ósea, las activinas participan en la formación de leucocitos. Durante la vida embrionaria, estas intervienen en la formación del mesodermo. Los ratones con una supresión dirigida del gen de la subunidad de la α inhibina, al principio tienen un crecimiento normal pero más adelante desarrollan tumores del estroma gonadal; por ello, el gen es de tipo supresor de tumores.

En plasma, la macroglobulina α_2 se une a las activinas y las inhibinas. En tejidos, las activinas se vinculan con una familia de cuatro glucoproteínas llamadas **folistatinas**. Esta unión inactiva la acción biológica de las activinas, pero aún se desconoce la relación entre folistatinas e inhibinas así como su función.

Retroalimentación esteroidea

En la figura 23-10 se describe una "hipótesis de trabajo" actual sobre la manera en que los esteroides regulan las funciones de los testículos. Después de la castración, se eleva el contenido hipofisiario y la

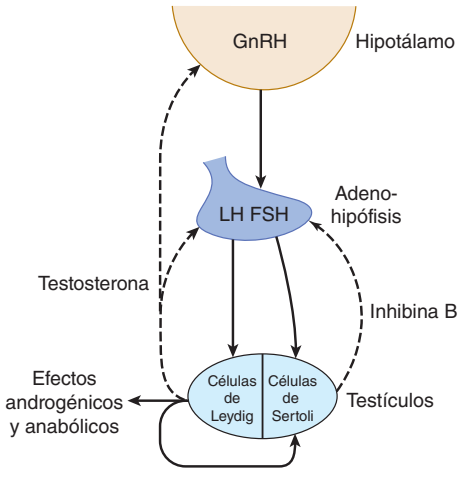


FIGURA 23-10 **El hipotálamo, hipófisis y testículos interactúan a través de moléculas de señalización.** Se muestran las vías de señalización postuladas entre el hipotálamo, hipófisis anterior y testículo. Las flechas continuas indican efectos estimulantes, mientras que las flechas discontinuas indican efectos inhibidores.

secreción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante, pero tal aumento se previene por medio de lesiones hipotalámicas. La testosterona impide la secreción de hormona luteinizante al actuar directamente sobre la adenohipófisis e inhibir la secreción de hormona liberadora de gonadotropina en el hipotálamo. La inhibina actúa de manera directa sobre la adenohipófisis para bloquear la secreción de hormona foliculoestimulante.

En respuesta a la hormona luteinizante, una porción de la testosterona secretada a partir de las células de Leydig baña al epitelio seminífero y proporciona una concentración local alta de andrógenos para las células de Sertoli, fenómeno necesario para la espermatogénesis normal. La testosterona proporcionada por vía sistémica no incrementa la concentración de andrógenos en los testículos a este mismo grado y, además, inhibe la secreción de hormona luteinizante. Por tanto, el efecto neto de la testosterona aplicada por vía sistémica es casi siempre una reducción del recuento espermático. Se ha sugerido usar testosterona como método anticonceptivo masculino, pero la dosis necesaria para suprimir la espermatogénesis provoca retención de agua y sodio. Hoy en día, se está explorando la posibilidad de utilizar las inhibinas como anticonceptivos para varones.

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN TESTICULAR

Criptorquidia

Los testículos se desarrollan en la cavidad abdominal y normalmente se desplazan hacia el escroto durante la vida fetal. El **descenso de los testículos** hasta la región inguinal depende de la sustancia inhibidora de los conductos de Müller y el descenso desde la región inguinal hasta el escroto se deben a otros factores. Casi en 10% de los recién nacidos de género masculino, el descenso es incompleto en uno o, con menos frecuencia, en ambos lados y los testículos permanecen en la cavidad abdominal o el conducto inguinal. El tratamiento con hormonas gonadotrópicas acelera el descenso en algunos casos, o bien, la anomalía se corrige por medio de cirugía. La regla general es el descenso espontáneo de los testículos y la proporción de niños con testículos no descendidos (**criptorquidia**) disminuye hasta 2% al año de edad y hasta 0.3% después de la pubertad. Sin embargo, hoy se recomienda recurrir a un tratamiento temprano, no obstante estas cifras, puesto que la frecuencia de tumores malignos es mayor en los testículos no descendidos comparada con la de los testículos escrotales; además, después en la pubertad, la temperatura alta del abdomen genera finalmente lesiones irreversibles en el epitelio espermatógeno.

Hipogonadismo masculino

El cuadro clínico de este trastorno depende del momento en que se produce la deficiencia testicular: antes o después de la pubertad. En adultos, cuando la causa es un problema testicular, aumenta la concentración de gonadotropinas circulantes (**hipogonadismo hipergonadotrópico**); si la alteración se debe a un trastorno de la hipófisis o el hipotálamo (p. ej., síndrome de Kallmann), la concentración de gonadotropinas circulantes disminuye (**hipogonadismo hipogonadotrópico**). Cuando la función endocrina de los testículos se pierde durante la madurez, las características sexuales secundarias sufren regresión lentamente puesto que se necesitan muy pocos andrógenos para conservarlas una vez que aparecen. El crecimiento de la laringe durante la adolescencia es permanente, de manera que la voz sigue siendo ronca. En varones castrados durante la madurez, la libido disminuye pero la habilidad de copular persiste por algún tiempo. En ocasiones, aparecen bochornos y casi siempre son más irritables, pasivos y depresivos comparados con los varones con testículos íntegros. Cuando la deficiencia de las células de Leydig ocurre en la infancia, el cuadro clínico corresponde al del **eunuco.** Los eunucos mayores de 20 años de edad son altos, aunque no tan altos como los gigantes hiperhipofisiarios puesto que sus epífisis permanecen abiertas y siguen creciendo después de la edad normal de la pubertad. Los hombros y los músculos de aquéllos son pequeños y su configuración corporal es similar al de una mujer adulta. Los genitales son pequeños y la voz es de tonalidad aguda. Poseen vello púbico y axilar gracias a la secreción de andrógenos suprarrenales. Sin embargo, el pelo es escaso y el vello púbico adquiere distribución femenina en forma de triángulo con base superior, en lugar del patrón de triángulo con la base inferior (patrón masculino) observado en el varón normal.

Tumores secretores de andrógenos

La "hiperfunción testicular en ausencia de un tumor no constituye una entidad reconocida. Los tumores de las células de Leydig secretores de andrógenos son inusuales y generan síntomas endocrinos identificables solo en los prepubescentes, en quienes provocan seudopubertad precoz (cuadro 22-2).

Hormonas y cáncer

Algunos carcinomas de la próstata son **andrógeno-dependientes** y muestran regresión temporal después de extirpación de los testículos o de la administración de agonistas de GnRH en dosis que bastan para disminuir el número de los receptores de GnRH en las células gonadotrópicas y disminuir la secreción de LH.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las gónadas tienen una función doble: la producción de células germinativas (gametogénesis) y la secreción de hormonas sexuales. Los testículos secretan grandes cantidades de andrógenos, principalmente testosterona, pero también producen pequeñas cantidades de estrógenos.
- Las espermatogonias crecen hasta formar espermatozoides maduros que comienzan en los túbulos seminíferos un periodo llamado espermatogénesis. Este es un proceso de varios pasos que comprende la maduración de las espermatogonias hasta formar espermatocitos primarios, que presentan división meiótica con generación de espermatocitos secundarios haploides. A su vez se subdividen para producir espermátides. Cada división celular a partir de la espermatogonia hasta formar una espermátide es incompleta y las células siguen conectadas a través de puentes citoplásmicos. Finalmente, las espermátides maduran hasta constituir espermatozoides maduros móviles y la espermatogénesis concluye; esta última parte de la maduración se denomina espermiogénesis.
- La testosterona es la principal hormona del testículo. Se sintetiza a partir del colesterol en las células de Leydig. La secreción

de testosterona en dichas células es regulada por la hormona luteinizante a razón de 4 a 9 mg diarios en varones adultos. La mayor parte de la testosterona se une a la albúmina o a la globulina transportadora de esteroides gonadales en el plasma. La testosterona tiene una función importante en el desarrollo y conservación de las características sexuales masculinas secundarias, así como en otras situaciones.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. El desarrollo completo y la función de los túbulos seminíferos requiere:
   A. somatostatina
   B. hormona luteinizante
   C. oxitocina
   D. hormona foliculoestimulante
   E. andrógenos y hormona foliculoestimulante.
2. En los varones, la testosterona se produce principalmente en:
   A. células de Leydig
   B. células de Sertoli
   C. túbulos seminíferos
   D. epidídimo
   E. conductos deferentes.
3. La óxido nítrico sintasa contribuye a la erección por medio de:
   A. elevación de los niveles de cAMP que relajan el músculo liso e incrementan el flujo sanguíneo
   B. bloqueo de las fosfodiesterasas al incrementar los niveles de cGMP que liberan al músculo liso e incrementan el flujo sanguíneo
   C. activan las guanilil ciclasas solubles para incrementar los niveles de cGMP que relajan el músculo liso e incrementan el flujo sanguíneo
   D. elevan las concentraciones intracelulares de calcio que relajan el músculo liso e incrementan el flujo sanguíneo.
4. La testosterona es producida:
   A. en los testículos después de reducción de la dihidrotestosterona
   B. en las células de Leydig a partir del colesterol y la pregnenolona precursores
   C. con la hormona luteinizante en las células de Leydig
   D. como precursor de varios lípidos de la membrana.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Mather JP, Moore A, Li R-H: Activins, inhibins, and follistatins: Further thoughts on a growing family of regulators. Proc Soc Exper Biol Med 1997;215:209.

Primakoff P, Nyles DG: Penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm–egg interaction. Science 2002;296:2183.

Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL: *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management,* 4th ed. Saunders, 1999.

Yu H-S: *Human Reproductive Biology,* CRC Press, 1994.

Funciones endocrinas del páncreas y regulación del metabolismo de carbohidratos

CAPÍTULO 24

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Enumerar las hormonas que modifican la concentración de glucosa en el plasma y describir en forma breve la acción de cada una.
- Describir la estructura de los islotes pancreáticos y señalar las hormonas que son secretadas por los tipos celulares en los islotes.
- Definir la estructura de la insulina y las fases que intervienen en su biosíntesis y liberación en la corriente sanguínea.
- Enumerar las consecuencias de la deficiencia de insulina y explicar la manera en que surge cada una de las anomalías en ese entorno.
- Describir los receptores de insulina, el modo en que median los efectos de la misma y la forma en que son regulados.
- Señalar los tipos de transportadores de glucosa en el organismo y la función que desempeña cada uno.
- Enumerar los principales factores que modifican la secreción de insulina.
- Definir la estructura del glucagon y otros péptidos fisiológicamente activos producidos a partir de su precursor.
- Mencionar los efectos de importancia fisiológica del glucagon y los factores que regulan la secreción de esa hormona.
- Describir los efectos fisiológicos de la somatostatina en el páncreas.
- Señalar los mecanismos por los cuales las hormonas tiroideas, los glucocorticoides suprarrenales, las catecolaminas y la hormona del crecimiento modifican el metabolismo de los carbohidratos.
- Destacar las principales diferencias entre la diabetes tipo I y tipo II.

INTRODUCCIÓN

En el páncreas, los islotes de Langerhans secretan por lo menos cuatro polipéptidos con actividad reguladora. De ellos, dos son las hormonas, **insulina** y **glucagon,** que poseen funciones importantes en la regulación del metabolismo intermediario de carbohidratos, proteínas y grasas. El tercer polipéptido, **somatostatina** (hormona de crecimiento), interviene en la regulación de la secreción de las células insulares y, el cuarto, el **polipéptido pancreático,** quizá se encargue de manera principal de la regulación de transporte iónico en el intestino. Asimismo, las células de la mucosa del tubo digestivo secretan dicho polipéptido, glucagon y somatostatina.

La insulina desempeña una función anabólica e incrementa el almacenamiento de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. El glucagon tiene una función catabólica, pues moviliza estos tres nutrientes de sus depósitos, y los hace pasar a la corriente sanguínea. Por tal razón, la insulina y el glucagon tienen una acción global recíproca y de esa manera son secretados en muchas circunstancias. El exceso de insulina causa hipoglucemia, que puede originar crisis convulsivas y coma. La deficiencia de la misma hormona, absoluta o relativa, ocasiona **diabetes mellitus** (aumento de la glucemia por largo tiempo), enfermedad

compleja y debilitante que puede culminar en la muerte si no se trata. La deficiencia de glucagon puede originar hipoglucemia y, el exceso de la hormona, empeora la diabetes. La producción excesiva de somatostatina por el páncreas causa hiperglucemia y más manifestaciones de la diabetes. Otras hormonas tienen participación importante en la regulación del metabolismo de los carbohidratos.

ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS INSULARES

Los islotes de Langerhans **(fig. 24-1)** son cúmulos ovoides de células, y miden 76 × 175 µm. Están dispersos en el parénquima pancreático, aunque abundan en la cola más que en el cuerpo y la cabeza de dicha glándula. Los islotes β comprenden casi 2% del volumen de la glándula, en tanto la porción exocrina de la misma (véase cap. 25) compone 80%, y el resto está integrado por conductos y vasos sanguíneos. Los seres humanos tienen 1 a 2 millones de islotes; cada uno posee abundante riego sanguíneo; la sangre que proviene de los islotes, a semejanza de la que proviene del tubo digestivo (pero a diferencia de lo observado en otros órganos endocrinos) termina por desembocar en la vena porta del hígado.

Las células en los islotes se dividen en tipos, con base en sus propiedades de tinción, y su morfología. Los seres humanos tienen como mínimo cuatro tipos de células: A, B, D y F. Los primeros tres tipos han sido llamados α, β y δ. Sin embargo, esto ha originado confusión, porque también se utilizan dichas letras en otras estructuras corporales, en particular los receptores adrenérgicos (véase cap. 7). Las células A secretan glucagon, las B, insulina, las D, somatostatina y las F, polipéptido pancreático. Las células B, las más comunes, que comprenden 60 a 75% de las que integran los islotes, por lo regular están en el centro de cada una de esas estructuras. Casi siempre se encuentran rodeadas por las células A, que comprenden 20% del total, y por las células D y F, menos frecuentes. Los islotes de la cola, el cuerpo y las regiones anterior y superior de la cabeza del páncreas humano quizá posean muchas células A y pocas células F (si es que las tienen) en el borde externo, en tanto en las ratas (y tal vez en seres humanos), los islotes en la zona posterior de la cabeza del páncreas muestran un número relativamente grande de células F y pocas células A. Los islotes en que abundan las células A (con gran cantidad de glucagon) en el embrión nacen de la yema pancreática dorsal, y los islotes con muchas células F (en las cuales hay abundancia de polipéptido pancreático) nacen de la yema pancreática ventral; las dos yemas provienen separadamente del duodeno.

Los gránulos en las células B son "paquetes" de insulina en el citoplasma y la forma de dichas estructuras varía de una especie a otra; en los seres humanos, algunos son redondos y otros son rectangulares **(fig. 24-2)**. En las células B, las moléculas de insulina forman polímeros y también complejos con zinc. Las diferencias en la forma de los "paquetes" probablemente provenga de discordancia en el tamaño de los polímeros o los agregados de zinc en la insulina. Los gránulos A, que contienen glucagon, muestran uniformidad relativa de una especie a otra **(fig. 24-3)**. Las células D también presentan gran cantidad de gránulos relativamente homogéneos.

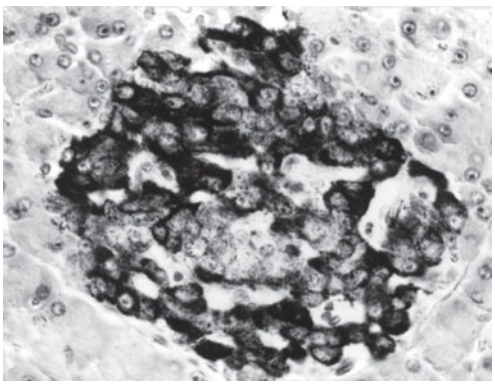


FIGURA 24-1 Islote de Langerhans en páncreas de rata. Las células de color oscuro son las B. El tejido acinar vecino tiene color más pálido (× 400) (Reproducido con autorización de LL Bennett.)

ESTRUCTURA, BIOSÍNTESIS Y SECRECIÓN DE INSULINA

ESTRUCTURA Y ESPECIFICIDAD DE ESPECIE

La insulina es un polipéptido que contiene dos cadenas de aminoácidos enlazadas por puentes disulfuro. De una especie a otra, se detectan diferencias pequeñas en la composición de aminoácidos de su molécula; estas casi nunca son suficientes para alterar o

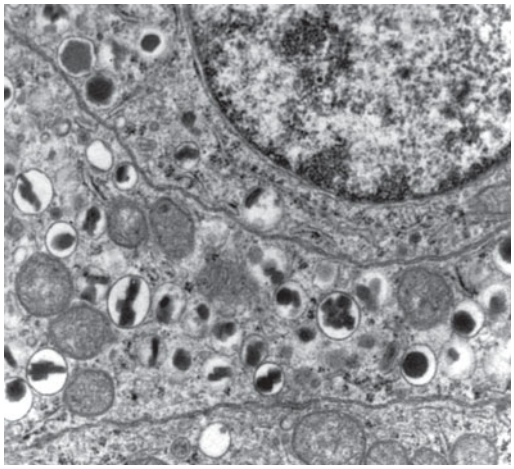


FIGURA 24-2 Micrografía electrónica de dos células B vecinas en un islote de páncreas humano. Los gránulos B son los cristales en las vesículas recubiertas de membrana. Su forma varía de romboide a redonda (× 26 000). (Reproducido con autorización de A Like, Fawcett DW: *Bloom and Fawcett, A Textbook of Histology,* 11th ed. St. Louis, MO: Saunders, 1986.)

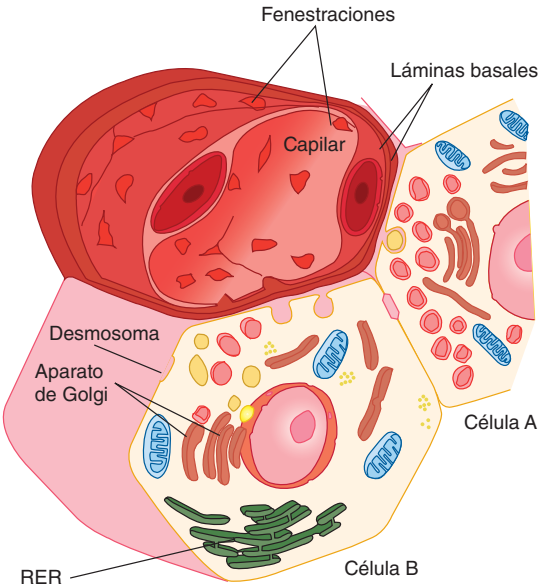


FIGURA 24-3 Células A y B en las cuales se advierte su relación con los vasos sanguíneos. La insulina de la célula B y el glucagon de la célula A son secretados por exocitosis y cruzan la lámina basal de la célula y la del capilar antes de llegar al interior del capilar fenestrado. RER, retículo endoplásmico rugoso. (Reproducido con autorización de Junqueira IC, Cameiro J: *Basic Histology; Text and Atlas,* 10th ed. New York, NE: McGraw-Hill, 2003.)

disminuir la actividad biológica de una insulina particular en una especie heteróloga, pero bastan para hacer que la insulina sea antigénica. Si una insulina de una especie se inyecta por largo tiempo a otra especie, los anticuerpos contra dicha hormona formados inhiben la acción de la hormona inyectada. Prácticamente todos los seres humanos que han recibido insulina bovina comercial por más de dos meses, han generado anticuerpos contra la hormona de esa especie, aunque en concentración pequeña. La insulina obtenida de cerdos difiere de la humana solo en un residuo aminoácido y posee escasa antigenicidad. Hoy en día, se utiliza ampliamente la insulina humana producida por bacterias con tecnología recombinante de ácido desoxirribonucleico (DNA), y con ello se evita la formación de anticuerpos.

BIOSÍNTESIS Y SECRECIÓN

La insulina se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso de las células B (fig. 24-3); después, se transporta al aparato de Golgi, donde es "empacada" en gránulos con membrana, mismos que se desplazan a la membrana plasmática, por un proceso en el que intervienen microtúbulos y, por último, su contenido es expulsado por exocitosis (véanse caps. 2 y 16). Como paso siguiente, la hormona cruza la lámina basal de la célula B y el capilar vecino, con su endotelio fenestrado, hasta llegar a la corriente sanguínea. Las fenestraciones se describen con detalle en el capítulo 31.

La insulina, al igual que ocurre con otras hormonas polipéptidas y proteínas similares que penetran en el retículo endoplásmico, se sintetiza como parte de una preprohormona de mayor tamaño (véase cap. 1). El gen de la insulina se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 en los seres humanos; posee dos intrones y tres exones. La **preproinsulina** pierde un péptido señalizador de 23 aminoácidos, al ingresar en el retículo endoplásmico. Ocurrido lo anterior, de la molécula se pliegan y se forman los enlaces disulfuro para que surja la **proinsulina**. El **péptido conector** (**péptido C**), que corresponde al segmento péptido que conecta las cadenas A y B, facilita el plegamiento, pero se desprende dentro de los gránulos antes de la secreción. En el "procesamiento" de la proinsulina intervienen dos proteasas. En circunstancias normales, junto con cantidades equimolares del péptido C, 90 a 97% del producto liberado desde las células D es insulina. El resto es de manera predominante proinsulina. El péptido C se mide por radioinmunoanálisis y su concentración en sangre constituye un indicador de la función de linfocitos B en quienes reciben insulina exógena.

BIOTRANSFORMACIÓN DE LA INSULINA SECRETADA

ACTIVIDAD INSULÍNICA E INSULINIFORME EN LA SANGRE

El plasma contiene diversas sustancias con actividad parecida a la insulina, además de la insulina. La actividad que no suprimen los anticuerpos contra insulina se ha llamado **actividad similar a la insulina no eliminable (NSILA).** De esta actividad, gran parte (quizá toda) persiste después de la pancrectomía, y proviene de los **factores de crecimiento similares a la insulina tipos I (IGF-I) y II** (**IGF-II**) (véase cap. 18). Tales factores son polipéptidos; de estos, se encuentran cantidades pequeñas libres en el plasma (fracción de bajo peso molecular), pero concentraciones grandes están unidas a proteínas (fracción de peso molecular alto).

Cabría preguntar por qué la pancrectomía causa diabetes mellitus si persiste la actividad similar a la insulina no eliminable en el plasma. Sin embargo, las actividades insuliniformes de IGF I e IGF II son débiles en comparación con las de la insulina, y tal vez desempeñen otras funciones específicas.

METABOLISMO

La semivida de la insulina en la circulación de seres humanos es de alrededor de 5 min. Se une a los receptores que le corresponden y parte de ella se internaliza. La destruyen proteasas en los endosomas formados por un proceso endocitótico.

EFECTOS DE LA INSULINA

Los efectos fisiológicos de esta hormona son complejos y de largo alcance; en aras de la sencillez, se les ha dividido en acciones rápida, intermedia y tardía, como se señala en el **cuadro 24-1**. La más conocida corresponde a su efecto hipoglucemiante, pero también causa efectos en el transporte de aminoácidos y electrólitos, en muchas enzimas y en el crecimiento. El efecto neto de la hormona es almacenar carbohidratos, proteínas y grasas. Por esa razón, se le ha denominado acertadamente "hormona de la abundancia".

En el **cuadro 24-2** se resumen las acciones de la insulina en tejido adiposo, músculo estriado y liso, miocardio e hígado.

CUADRO 24-1 Acciones principales de la insulina

Rápida (segundos)
Mayor transporte de glucosa, aminoácidos y potasio en células sensibles a la insulina
Intermedia (min)
Estimulación de la síntesis de proteínas
Inhibición de la desintegración de proteínas
Activación de enzimas glucolíticas y la glucógeno sintasa
Inhibición de la fosforilasa y de enzimas gluconeogénicas
Tardía (horas)
Aumento en la concentración de mRNA para las enzimas lipógenas y de otro tipo

Cortesía de ID Golfine.

CUADRO 24-2 Efectos de la insulina en diversos tejidos

Tejido adiposo
Mayor penetración de glucosa en las células
Mayor síntesis de ácidos grasos
Incremento de la síntesis de fosfato de glicerol
Mayor depósito de triglicéridos
Activación de la lipoproteína lipasa
Inhibición de la lipasa sensible a hormonas
Mayor captación de potasio
Músculo
Mayor penetración de glucosa en las células
Mayor síntesis de glucógeno
Incremento en la captación de aminoácidos
Mayor síntesis proteínica en los ribosomas
Mayor catabolismo de proteínas
Menor liberación de aminoácidos gluconeogénicos
Mayor captación de cetonas
Mayor captación de potasio
Hígado
Menor cetogénesis
Mayor síntesis de proteínas
Mayor síntesis de lípidos
Disminución de la producción de glucosa por disminución de la gluconeogénesis, incremento de la síntesis de glucógeno y también de la glucólisis
Generales
Mayor crecimiento celular

TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

La glucosa entra a las células por **difusión facilitada** (véase cap. 1) o al intestino y los riñones por transporte activo secundario con sodio. En músculos, grasa y otros tejidos, la insulina estimula la entrada de glucosa a las células, al incrementar el número de transportadores de dicho carbohidrato en la membrana celular.

Los transportadores de glucosa (GLUT) que se encargan de la difusión facilitada del cabohidrato a través de las membranas celulares, son una familia de proteínas muy similares que "abarcan" 12 veces la membrana celular y que dentro de la célula muestran sus terminaciones amino y carboxilo. Difieren de los transportadores de glucosa dependientes de sodio, SGLT1 y SGLT2, y no muestran homología con ninguno de los dos, y ambos se encargan del transporte activo secundario de la glucosa en los intestinos (véase cap. 26) y en los túbulos renales (véase cap. 38), si bien los transportadores de glucosa dependientes de sodio también poseen 12 dominios transmembrana.

Se han identificado **(cuadro 24-3)** siete transportadores de glucosa, que han sido denominados transportador de glucosa 1 a 7 en orden de descubrimiento; contienen 492 a 524 residuos aminoácidos y su afinidad por la glucosa varía. Al parecer, cada transportador evolucionó para encargarse de tareas específicas. El transportador de glucosa 4 es el que corresponde a músculo y tejido adiposo y es estimulado por la insulina; dentro de vesículas en el citoplasma de células insulinosensibles, hay un conjunto de moléculas de transportador de glucosa 4; cuando se activan los receptores insulínicos de tales células, las vesículas se desplazan rápidamente a la membrana celular y se fusionan con ella y así se insertan los transportadores en dicha estructura **(fig. 24-4)**. Al cesar la acción de la insulina, hay endocitosis de las zonas de la membrana con los transportadores, y las vesículas están listas para la siguiente exposición a la insulina. La activación del receptor insulínico desencadena el movimiento de las vesículas a la membrana mencionada, al activar la fosfatidilinositol 3-cinasa (fig. 24-4), pero no se ha dilucidado cómo la activación desencadena el movimiento vesicular. Muchos de los otros transportadores de glucosa que no son sensibles a la insulina al parecer se expresan por un mecanismo constitucional en la membrana celular.

En los tejidos donde la insulina incrementa el número de transportadores de glucosa en las membranas celulares, otras hormonas regulan el grado de fosforilación de la glucosa dentro de las células. La hormona de crecimiento y del cortisol inhiben la fosforilación en algunos tejidos. En circunstancias normales, el transporte es tan rápido, que no constituye una fase cineticolimitante en el metabolismo de la glucosa, aunque lo es en las células B.

La insulina también intensifica la penetración de dicho carbohidrato en los hepatocitos, pero tal efecto no lo efectúa por incremento del número de transportadores de glucosa 4 en la membrana. En vez de ello, induce la acción de la glucocinasa, que aumenta la fosforilación de la glucosa, de modo que la concentración intracelular de glucosa libre permanece baja, lo que facilita la penetración del carbohidrato en la célula.

Los tejidos sensibles a la insulina también contienen una población de vesículas con transportador de glucosa 4 que entran a la membrana celular en reacción al ejercicio, fenómeno que se genera, independientemente de la acción de la insulina y es la explicación de por qué el ejercicio disminuye la glucemia. La inserción de las vesículas en la membrana celular tal vez dependa de una cinasa activada por 5′-AMP.

PREPARACIONES DE INSULINA

La disminución máxima de la glucosa en plasma se produce 30 min después de la inyección intravenosa de insulina. Luego de la aplicación subcutánea, el descenso máximo sucede en un plazo de 2 a 3 h.

CUADRO 24-3 Transportadores de glucosa en mamíferos

	Función	K_m(mM)[a]	Sitios principales de expresión
Transporte activo secundario (cotransporte de Na^1-glucosa)			
SGLT 1	Absorción de glucosa	0.1-1.0	Intestino delgado, túbulos renales
SGLT 2	Absorción de glucosa	1.6	Túbulos renales
Difusión facilitada			
GLUT 1	Captación basal de glucosa	1-2	Placenta, barrera hematoencefálica, encéfalo, eritrocitos, riñones, colon y otros órganos
GLUT 2	Sensor de la glucosa por la célula B; salida desde células epiteliales intestinales y renales	12-20	Células B de los islotes, hígado, células epiteliales del intestino delgado, riñones
GLUT 3	Captación basal de glucosa	<1	Encéfalo, placenta, riñones y otros órganos
GLUT 4	Captación de glucosa estimulada por insulina	5	Miocardio y músculo estriado, tejido adiposo y otros tejidos
GLUT 5	Transporte de fructosa	1-2	Yeyuno, semen
GLUT 6	Desconocido	—	Cerebro, vaso y leucocitos
GLUT 7	Transportador de glucosa 6-fosfato en el retículo endoplásmico	—	Hígado

[a] K_m es la concentración de glucosa en que llega a la mitad del máximo del transporte de dicho carbohidrato.

Con autorización de Sthephens JM, Pilch PF; The metabolic regulation and vesicular transport of GLUT 4, the major insulin-responsive glucosa transporter. Endocr Rev 1995;16:529.

SGLT, transportador de glucosa dependiente de sodio; GLUT, Transportador de glucosa.

En el comercio, se dispone de diversas preparaciones de insulina; estas comprenden insulinas que se han combinado en complejos con protamina y otros polipéptidos para hacer lenta la absorción y la desintegración, así como insulinas sintéticas en las cuales se han efectuado cambios en los residuos aminoácidos. En general, estas se dividen en tres categorías: rápidas, de acción intermedia y de acción prolongada (24 a 36 h).

RELACIÓN CON EL POTASIO

La insulina causa la entrada de potasio en las células y como resultado disminuye la concentración extracelular de dicho ion. La infusión intravenosa de insulina en solución glucosada disminuye de manera significativa la concentración de potasio en plasma en sujetos normales, y es una medida muy eficaz para la disminución

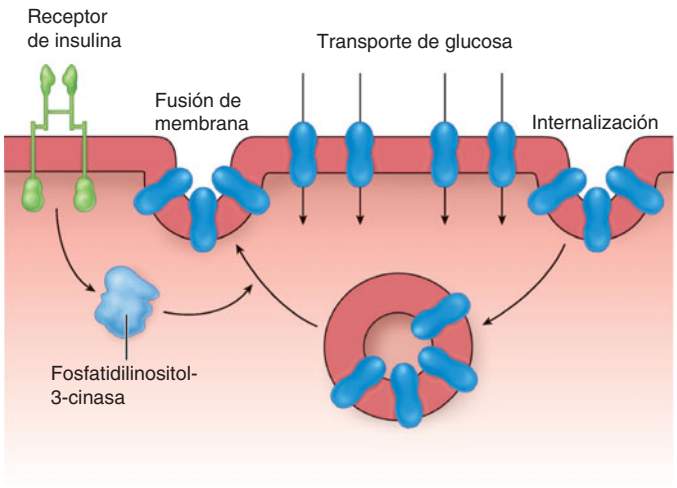


FIGURA 24-4 Desplazamiento cíclico de los transportadores de glucosa 4 a través de los endosomas en tejidos sensibles a la insulina. La activación del receptor de insulina estimula la fosfatidilinositol 3-cinasa que acelera la translocación de los endosomas que contienen transportadores de glucosa 4 en la membrana celular. En esa situación, dichos transportadores median el transporte de glucosa al interior de la célula.

temporal de la hiperpotasemia en personas con insuficiencia renal. Cuando los enfermos con acidosis diabética se tratan con insulina, suele surgir **hipopotasemia.** No se ha explicado la migración intracelular del potasio. Sin embargo, la insulina intensifica la actividad de la ATPasa de sodio y potasio en las membranas celulares y, con ello, por acción de bomba, penetra más potasio en las células.

OTRAS ACCIONES

El efecto hipoglucemiante de la insulina y otros más se resumen en sucesión cronológica en el cuadro 24-1 y, en el cuadro 24-2, se incluyen los efectos netos en varios tejidos. La acción en la glucógeno sintasa estimula el almacenamiento de dicho carbohidrato; los efectos en las enzimas glucolíticas hacen que el metabolismo de la glucosa llegue a la etapa de fragmentos con dos carbonos (véase cap. 1) y como consecuencia, se estimula la lipogénesis. La estimulación de la síntesis de proteínas a partir de aminoácidos que entran a las células y la inhibición de la desintegración de las mismas activan el crecimiento.

El efecto anabólico de la insulina es auxiliado por la acción ahorradora de la proteína de los abastos intracelulares adecuados de glucosa. El retraso del crecimiento es un síntoma de diabetes en niños y la insulina estimula el crecimiento de ratas inmaduras a las que se extirpó la hipófisis, hasta alcanzar el mismo grado obtenido con la hormona de crecimiento.

MECANISMO DE ACCIÓN

RECEPTORES DE INSULINA

Estos se encuentran en muchas células corporales, incluidas aquéllas donde dicha hormona no regula la captación de glucosa.

El receptor de insulina, con peso molecular de casi 340 000, es un tetrámero compuesto de dos subunidades α y dos de glucoproteína β **(fig. 24-5)**; todas ellas son sintetizadas en un solo ácido ribonucleico mensajero (mRNA) para separarse por proteólisis y unirse entre sí por enlaces de disulfuro. El gen del receptor de insulina posee 22 exones y se encuentra en el cromosoma 19, en seres humanos. Las subunidades α se unen a la insulina y son extracelulares, en tanto las subunidades β se sitúan a todo lo ancho de la membrana. Las porciones intracelulares de las subunidades β tienen actividad de tirosina cinasa. Las subunidades α y β están glucosiladas, con residuos "azucarados" que se extienden al interior del líquido intersticial.

La unión de la insulina activa la tirosina cinasa de las subunidades β y así se produce autofosforilación de dichas unidades a nivel de los residuos tirosínicos. La autofosforilación es necesaria para que la insulina ejerza sus efectos biológicos; también activa la fosforilación de algunas proteínas citoplásmicas y la desfosforilacion de otras, de modo predominante los residuos serínico y treonínico. El sustrato del receptor insulínico 1 (IRS-1) media algunos de los efectos en los seres humanos, pero existen también otros sistemas efectores **(fig. 24-6)**. Por ejemplo, los ratones con bloqueo del gen del receptor de insulina muestran, desde la vida fetal, notable retraso del crecimiento, tienen anomalías del sistema nervioso central y de la piel, y al nacer mueren por insuficiencia respiratoria, en tanto después de bloqueo génico del sustrato del receptor de insulina 1, muestran solo un retraso moderado del crecimiento en la vida fetal, viven y son resistentes a la insulina, pero por lo demás son casi normales.

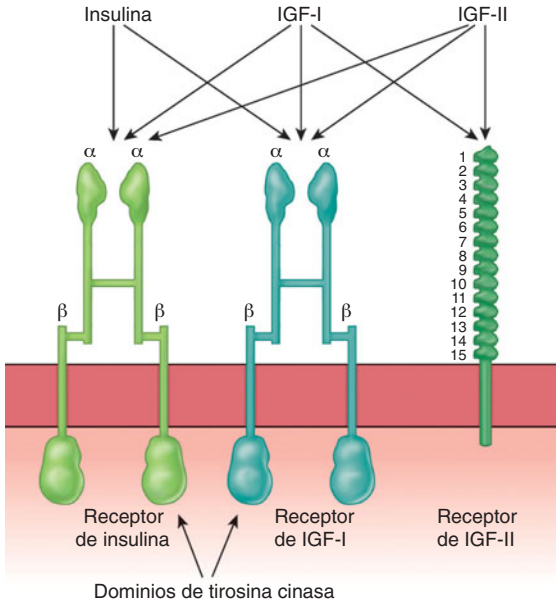


FIGURA 24-5 Receptores de insulina, del IGF-I e IGF-II. Cada hormona se une principalmente a su receptor, pero la insulina también se une al receptor de IGF-I, así como IGF-I e IGF-II se unen a los tres. Los recuadros violetas son dominios de tirosina cinasa intracelular. Se advierte la notable semejanza entre los receptores de insulina y de IGF-I; también se observan las 15 secuencias repetidas en la porción extracelular del receptor de IGF-II. ISF, líquido intersticial.

Los efectos anabólicos de la insulina en las proteínas que estimulan el crecimiento son mediados por la **fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K)** y los datos obtenidos indican que en invertebrados, la vía en cuestión participa en el crecimiento de células nerviosas y la orientación de axones en el sistema visual.

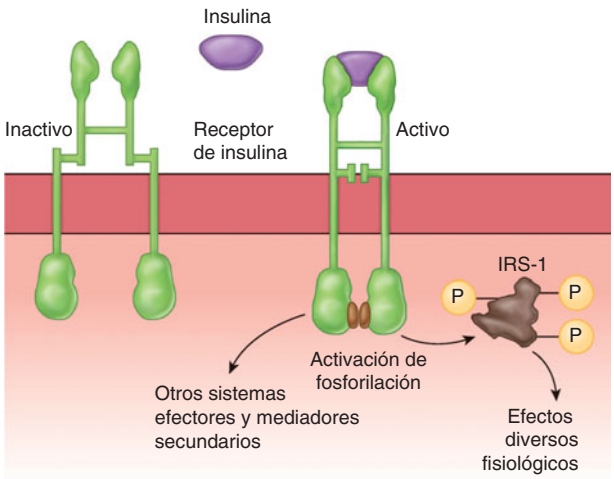


FIGURA 24-6 Respuestas intracelulares activadas por la unión de la insulina con su receptor. Las esferas rojas y las señaladas con P representan grupos fosfato. IRS-1, sustrato del receptor de insulina 1.

Es interesante comparar el receptor de insulina con otros similares. Dicho receptor es muy semejante al destinado al IGF-I, pero distinto del receptor del IGF-II (fig. 24-5). Otros receptores de factores de crecimiento y los que corresponden a oncogenes, también son tirosina cinasas. Sin embargo, la composición de aminoácidos en estos receptores es muy diferente.

Cuando la insulina se une a sus receptores, se agregan en "parches" o zonas comunes y son llevadas al interior de la célula por endocitosis mediada por tales estructuras (receptores) (véase cap. 2). Al final, los complejos de insulina/receptor penetran a los lisosomas, donde los receptores son separados o reciclados. La semivida del receptor de insulina es de casi 7 h, en promedio.

CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE INSULINA

Los efectos fisiológicos de largo alcance de la insulina, se muestran en particular al ejemplificar las consecuencias externas y graves de la deficiencia de dicha hormona **(recuadro clínico 24-1).** En seres humanos, la deficiencia de insulina es un cuadro patológico frecuente. En animales, quizá se ha originado por la pancrectomía; por uso de aloxano, o por otras toxinas que en dosis apropiadas destruyen de modo selectivo las células B de los islotes pancreáticos; por utilización de fármacos que inhiben la secreción de insulina y por administración de anticuerpos contra dicha hormona. Se sabe de especies de ratones, ratas, cricetos, cobayos, cerdos enanos y monos que muestran gran incidencia de diabetes mellitus espontánea.

TOLERANCIA A LA GLUCOSA

En la diabetes, la glucosa se acumula en la corriente sanguínea, en especial después de las comidas. Si se proporciona una carga de glucosa a un diabético, la hiperglucemia se intensifica y retorna al nivel basal con mayor lentitud en comparación con personas normales. La respuesta a una dosis estándar de glucosa en una prueba oral, la **prueba de tolerancia a la glucosa oral,** se utiliza en el diagnóstico clínico de la diabetes **(fig. 24-7)**.

La disminución de la tolerancia a la glucosa en la diabetes, depende en parte de la menor entrada de esta en las células (**menor utilización periférica**). En ausencia de insulina, se reduce la entrada de glucosa en los músculos estriado y liso, miocardio y en otros tejidos **(fig. 24-8)**. También disminuye la captación de glucosa en el hígado, pero tal efecto es indirecto. No se modifica la absorción de glucosa en los intestinos, ni su reabsorción desde la orina por parte de las células de los túbulos proximales de los riñones. También es normal la captación de glucosa en gran parte del cerebro y en los eritrocitos.

La segunda causa de hiperglucemia en la diabetes y la más importante es la afección y la disminución de la función glucostática por parte del hígado (véase cap. 28). Este último capta glucosa de la corriente sanguínea y la almacena en la forma de glucógeno, pero contiene también glucosa 6-fosfatasa, razón por la cual "descarga" glucosa en la sangre. La insulina facilita la síntesis de glucogeno e inhibe la producción de glucosa por la glándula. Si hay hiperglucemia, aumenta normalmente la secreción de insulina y disminuye la glucogénesis hepática; dicha respuesta no aparece en las diabetes tipo 1 (no hay insulina) ni tipo 2 (los tejidos son resistentes a

RECUADRO CLÍNICO 24-1

Diabetes mellitus

La gran diversidad de anomalías causadas por la deficiencia de insulina ha recibido el nombre de **diabetes mellitus.** Los médicos griegos y romanos utilizaron el término de "diabetes" para referirse a cuadros clínicos en que el signo cardinal era un gran volumen de orina y diferenciaron dos tipos: la "mellitus" en que la orina tenía sabor dulzón y la "insípida" en que la orina no tenía sabor. Hoy en día, el término "diabetes insípida" se reserva para entidades clínicas donde existe deficiencia de la producción o de la acción de la vasopresina (véase cap. 38) y el término original, "diabetes", suele usarse para nombrar la variedad mellitus.

La causa de la enfermedad clínica siempre es una deficiencia de los efectos de la insulina en los tejidos. **La diabetes tipo 1 o dependiente de insulina (IDDM)**, es consecuencia de la deficiencia de dicha hormona, causada por la destrucción autoinmunitaria de las células B de los islotes pancreáticos; comprende 3 a 5% de todos los casos y por lo general, surge por primera vez en la niñez. **La diabetes tipo 2 o no dependiente de insulina (NIDDM)**, se caracteriza por la desregulación de la liberación de insulina por parte de las células B, junto con resistencia a dicha hormona en tejidos periféricos, como el músculo estriado, el cerebro y el hígado. Desde el punto de vista histórico la diabetes de tipo 2 se presentaba en personas con sobrepeso u obesas, aunque en la actualidad, cada vez más, se diagnostica en niños, conforme aumenta la frecuencia de la obesidad en ellos.

La diabetes se caracteriza por poliuria (expulsión de gran volumen de orina); polidipsia (ingestión de cantidades excesivas de líquidos), pérdida de peso a pesar de la polifagia (mayor apetito), hiperglucemia, glucosuria, cetosis, acidosis y coma. Se advierten extensas alteraciones bioquímicas, pero las anomalías fundamentales de gran parte de ellas pueden provenir como: 1) menor entrada de glucosa en varios tejidos "periféricos", y 2) mayor liberación de glucosa en la circulación sanguínea, por parte del hígado. Por esa razón, se advierte un exceso de glucosa extracelular y en el interior de muchas células, deficiencia de dicho carbohidrato, situación que algunos llaman "inanición en medio de la abundancia". Asimismo, disminuye la entrada de aminoácidos en el músculo y aumenta la lipólisis.

AVANCES TERAPÉUTICOS

En la diabetes tipo 1 las bases del tratamiento incluyen administrar insulina exógena, y sus dosis se ajustan con gran cuidado con arreglo a la ingestión de glucosa en los alimentos. En la diabetes tipo 2 las modificaciones en el estilo de vida como las que se hacen en la alimentación o intensificación del ejercicio a menudo retrasan los síntomas en los comienzos de la enfermedad, aunque es difícil conservarlos. Los medicamentos sensibilizantes a la insulina representan fármacos de segunda línea (véase cap. 16).

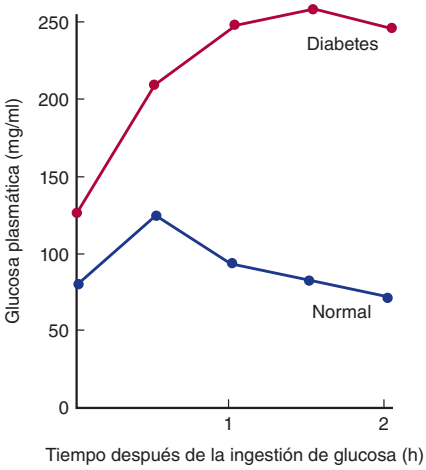


FIGURA 24-7 Prueba de tolerancia a la glucosa oral. Se proporcionan al paciente 75 g de glucosa en 300 ml de agua. En sujetos normales, la concentración de glucosa en plasma de sangre venosa, con la persona en ayuno, es < 115 mg/100 ml; la cifra a las 2 h es < 140 mg/100 ml y ninguna cantidad debe rebasar los 200 mg/100 ml. Se diagnostica la diabetes mellitus si cualquier cifra a las 2 h u otras sobrepasan los 200 mg/100 ml. Se realiza el diagnóstico de menor tolerancia a la glucosa si las concentraciones exceden los límites superiores de lo normal, pero están por debajo de los valores que confirman el diagnóstico de diabetes.

la hormona). El glucagon contribuye a la hiperglucemia porque estimula la gluconeogénesis. La producción de glucosa hepática tal vez sea estimulada por catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento (p. ej., durante una respuesta al estrés).

EFECTOS DE LA HIPERGLUCEMIA

La hiperglucemia, por sí misma, puede causar síntomas que son consecuencia de la hiperosmolalidad de la sangre. Además, surge glucosuria porque se ha rebasado la capacidad de los riñones para reabsorber glucosa. La excreción de las moléculas de glucosa osmóticamente activas se acompaña de pérdida de grandes cantidades de agua (diuresis osmótica; véase cap. 38). La deshidratación resultante activa los mecanismos que regulan la entrada de agua y esto causa

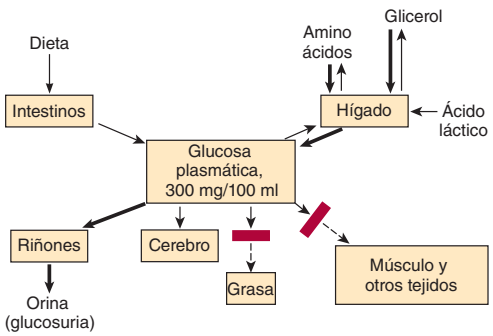


FIGURA 24-8 Trastornos de la homeostasis de la glucosa plasmática en la deficiencia de insulina. Las flechas gruesas indican reacciones que se intensifican; los rectángulos a través de las flechas señalan las que muestran bloqueo.

polidipsia. Por la orina se pierden cantidades importantes de sodio y potasio. Por cada gramo de glucosa excretada, el organismo pierde 4.1 kcal. Aumentar la ingestión calórica para satisfacer dicha pérdida hace que aumente todavía más la glucemia y agrava la glucosuria, de tal modo que son inevitables la movilización de las reservas endógenas de proteínas y grasas, así como la reducción de peso.

Cuando hay incrementos ocasionales de la glucemia, con el paso del tiempo, hay glicación no enzimática de cantidades pequeñas de hemoglobina A y se forma **HbA_{Ic}** (véase cap. 31). El control cuidadoso de la diabetes con insulina disminuye la cantidad formada de dicho compuesto y, por ello, la concentración de HbA_{Ic} es medida como un índice integrado del control de la diabetes por un lapso de cuatro a seis semanas antes de dicha medición.

Más adelante se revisa la importancia de la hiperglucemia crónica en la aparición de complicaciones a largo plazo de la diabetes.

EFECTOS DE LA DEFICIENCIA INTRACELULAR DE GLUCOSA

En la diabetes, la abundancia de glucosa fuera de las células contrasta con el déficit en el interior de ellas. La catabolia de la glucosa normalmente constituye una fuente principal de energía para todos los fenómenos celulares y, en la diabetes, las necesidades mencionadas se pueden satisfacer solo si se recurre a la reserva de proteínas y grasas. Se activan mecanismos que intensifican de forma importante la catabolia de estas dos últimas, y una de las consecuencias de la mayor desintegración de ellas es la cetosis.

La utilización deficiente de glucosa y el hecho de que las células del hipotálamo que regulan la saciedad no capten de manera adecuada las deficiencias hormonales (insulina, leptina, colecistocinina [CCK]), constituyen las causas probables de la hiperfagia en la enfermedad. No se inhibe el área del hipotálamo que controla el consumo de alimentos; por ello, no se "percibe" la saciedad y el sujeto aumenta la cantidad de alimentos que come.

La depleción de glucógeno es una consecuencia frecuente del déficit de glucosa intracelular y también aminora el contenido de glucógeno hepático y del músculo estriado en animales diabéticos.

CAMBIOS EN EL METABOLISMO DE PROTEÍNAS

En la diabetes, aumenta la catabolia de amionoácidos hasta su transformación en dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O). Además, en el hígado, se transforman cantidades mayores de aminoácidos en glucosa. La intensificación de la gluconeogénesis tiene muchas causas: el glucagon la estimula y casi siempre en la diabetes hay hiperglucagonemia. Los glucocorticoides suprarrenales también contribuyen al incremento de la gluconeogénesis, cuando estos se elevan en el diabético muy grave. El aporte de aminoácidos se incrementa para que haya gluconeogénesis, porque al no haber insulina, surge menor síntesis de proteínas en los músculos y con ello aumentan las concentraciones de aminoácidos en sangre. La alanina, en particular, se transforma fácilmente en glucosa. Además, aumenta la actividad de las enzimas que catalizan la conversión de piruvato y otros fragmentos metabólicos de dos carbonos; estas incluyen la fosfoenolpiruvato carboxicinasa, que facilita la conversión de oxaloacetato en fosfoenolpiruvato (véase cap. 1). También abarcan la fructosa-1,6-difosfatasa,

que cataliza la transformación del difosfato de fructosa en 6-fosfato de fructosa, y la glucosa 6-fosfatasa, la cual controla la entrada de glucosa en la circulación, desde el hígado. El incremento del valor de acetil-CoA hace que se incremente la actividad de la piruvato carboxilasa y la deficiencia de insulina eleva el aporte de acetil-CoA por la disminución de la lipogénesis. La piruvato carboxilasa cataliza la conversión de piruvato en oxaloacetato (fig. 1-22).

En la diabetes, el efecto neto de la aceleración de la conversión de proteínas en dióxido de carbono, agua y glucosa, además de la disminución de la síntesis de dichas sustancias, culmina en su depleción y, con ello, surge la consunción muscular. La depleción proteínica de cualquier causa se acompaña de menor "resistencia" a las infecciones.

METABOLISMO DE LAS GRASAS EN LA DIABETES

Las principales anomalías del metabolismo de las grasas en la diabetes es la aceleración de la catabolia de lípidos, con mayor formación de cuerpos cetónicos y menor síntesis de ácidos grasos y triglicéridos. Las manifestaciones de los trastornos del metabolismo de lípidos son tan notables que la diabetes podría calificarse como una enfermedad que es más bien una "enfermedad de lípidos, que una de carbohidratos".

De la carga de glucosa ingerida, la mitad es "quemada" normalmente hasta las formas de dióxido de carbono y agua; 5% es convertido en glucógeno y, 30 a 40%, a grasas que se almacenan en los depósitos. En la diabetes, menos de 5% de la glucosa ingerida es transformada en grasas, a pesar de la reducción de la cantidad transformada en dióxido de carbono y agua, y no hay cambios en la tasa convertida en glucógeno. Por tal razón, la glucosa se acumula en la sangre y es expulsada en la orina.

En el capítulo 1, se revisa la participación de las lipasas de lipoproteína y la lipasa sensible a hormona en la regulación del metabolismo de la grasa almacenada. En la diabetes, disminuye la conversión de la glucosa en ácidos grasos en sus depósitos, ante la deficiencia intracelular de dicho carbohidrato. La insulina inhibe la acción de la lipasa sensible a hormona en el tejido adiposo y, al faltar dicha hormona, aumenta a más del doble la concentración plasmática de ácidos grasos libres (ácidos grasos no esterificados [NEFA], ácidos grasos insaturados [UFA], ácidos grasos libres [FFA]). El aumento del nivel de glucagon también contribuye a la movilización de ácidos grasos libres. De ese modo, el valor de dichos ácidos grasos libres muestra correspondencia con el de la glucemia en la diabetes y, en algunas modalidades, constituye un mejor indicador de la gravedad de la enfermedad. En el hígado y otros tejidos, los ácidos grasos son metabolizados hasta la forma de acetil-CoA. Parte de esta última sustancia se metaboliza junto con los residuos aminoácidos para generar dióxido de carbono y agua en el ciclo del ácido cítrico. Sin embargo, el aporte rebasa la capacidad de los tejidos para catabolizar la acetil-CoA.

Además del incremento mencionado en la gluconeogénesis y la llegada de grandes cantidades de glucosa a la circulación, hay deficiencia extraordinaria en la conversión de acetil-CoA en malonil-CoA y, como consecuencia, también disminuye la concentración de ácidos grasos; lo anterior proviene de una deficiencia de la acetil-CoA carboxilasa, enzima que cataliza la conversión mencionada. El exceso de acetil-CoA es transformado en cuerpos cetónicos **(recuadro clínico 24-2)**.

RECUADRO CLÍNICO 24-2

Cetosis

Cuando surge una cantidad excesiva de acetil-CoA en el organismo, parte de ella es transformada en acetoacetil-CoA y después en el hígado, a la forma de acetoacetato; este último y sus derivados, acetona e hidroxibutirato β, llegan a la circulación en gran cantidad (véase cap. 1).

Los cuerpos cetónicos circulantes mencionados constituyen una fuente importante de energía en el ayuno. La mitad del metabolismo en perros normales sometidos a ayuno, según expertos, proviene del metabolismo de las cetonas. La utilización de cetonas en los diabéticos también es importante; se ha calculado que la velocidad máxima con la cual se metaboliza la grasa sin que surja cetosis significativa es de 2.5 g/kg de peso corporal al día en diabéticos. En la diabetes no tratada, la producción excede la cifra mencionada y los cuerpos cetónicos se acumulan en la corriente sanguínea.

En la diabetes no controlada, aumentan la concentración plasmática de triglicéridos, quilomicrones y de los ácidos grasos libres, y el plasma suele ser lipémico. El incremento en la cantidad de los constituyentes mencionados proviene más bien de la menor "extracción" de triglicéridos de los depósitos de grasa. A la menor extracción contribuye también la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa.

ACIDOSIS

Como se describe en el capítulo 1, el acetoacetato y el hidroxibutirato β son los aniones de dos ácidos muy poderosos, el acetoacético e hidroxibutírico β. Los iones hidrógeno de tales ácidos están amortiguados y la habilidad de amortiguamiento pronto es rebasada si aumenta su producción. La acidosis resultante estimula la respiración, la cual es rápida y profunda, descrita por Kussmaul como "sed de aire" y, por ello, se le ha dado su nombre (**respiración de Kussmaul**). La orina se torna ácida. Sin embargo, cuando se excede la capacidad de los riñones para reponer los cationes plasmáticos que acompañan a los aniones orgánicos, por H^+ y NH_4, se pierden por la orina sodio y potasio. Las pérdidas de electrólitos y agua ocasionan deshidratación, hipovolemia e hipotensión. Por último, la acidosis y la deshidratación deprimen el estado de conciencia al grado de poder llegar al coma. La acidosis diabética es una urgencia médica. Hoy en día, es posible controlar con antibióticos las infecciones que complicaban dicha enfermedad, y la acidosis se ha vuelto la causa más frecuente de fallecimiento temprano en la diabetes clínica.

En la acidosis profunda, hay depleción extraordinaria del sodio corporal total y cuando este rebasa la pérdida de agua, puede ocurrir hiponatremia. Asimismo, la cantidad total de potasio corporal es pequeña, pero la potasemia casi siempre es normal, en parte porque disminuye el volumen del líquido extracelular (ECF) y en parte porque el potasio pasa de las células a dicho líquido cuando en este se encuentra elevada la concentración de iones hidrógeno. Otro factor que tiende a conservar la potasemia es la ausencia de penetración intracelular del potasio, inducida por insulina.

COMA

El coma en la diabetes puede provenir de acidosis y deshidratación. Sin embargo, la hiperglucemia quizá sea tan alta que independientemente del pH plasmático, la hiperosmolaridad del plasma causa estado de inconsciencia (**coma hiperosmolar**). La acumulación de lactato en la sangre (**acidosis láctica**) también puede complicar la cetoacidosis diabética si los tejidos se tornan hipóxicos, y la acidosis láctica por sí misma puede ocasionar coma. En casi 1% de los niños con cetoacidosis, ocurre edema cerebral, que puede culminar en coma. No se ha identificado su causa, pero es una complicación grave y su índice de mortalidad es de casi 25%.

METABOLISMO DEL COLESTEROL

En la diabetes, la concentración plasmática de colesterol suele aumentar y esto tiene una participación importante en el desarrollo acelerado de una vasculopatía ateroesclerótica que constituye una complicación importante a largo plazo de la diabetes en seres humanos. La hipercolesterolemia proviene del incremento de la concentración plasmática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (véase cap. 1). Todo lo anterior a su vez quizá dependa de la mayor producción de VLDL en el hígado o de una menor extracción de lipoproteínas de muy baja densidad y de lipoproteínas de baja densidad de la circulación.

RESUMEN

Conviene hacer un resumen, dadas las complejidades de las anomalías metabólicas en la diabetes. Uno de los signos primordiales de la deficiencia de insulina **(fig. 24-9)** es la menor entrada de glucosa en muchos tejidos (decremento de la utilización periférica); también aumenta la liberación neta de glucosa desde el hígado (mayor producción) y ello se debe en parte al exceso de glucagon. La hiperglucemia resultante ocasiona glucosuria y diuresis osmótica que ocasiona deshidratación; esta última causa polidipsia. En el caso de deficiencia de glucosa intracelular, se estimula el apetito, se sintetiza glucosa a partir de proteínas (gluconeogénesis) y los aportes de energía se conservan gracias al metabolismo de proteínas y grasas. El resultado de lo anterior es pérdida de peso, deficiencia debilitante de proteínas e inanición.

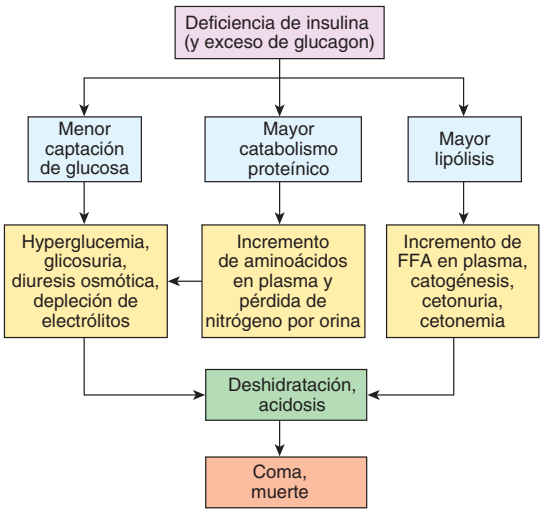


FIGURA 24-9 Efectos de la deficiencia de insulina. FFA, ácidos grasos libres. (Usado con autorización de RJ Havel.)

El catabolismo de grasas se eleva y todo el organismo queda "inundado" de triglicéridos y ácidos grasos libres. La síntesis de grasas se inhibe y las vías catabólicas "sobrecargadas" no pueden metabolizar el exceso de acetil-CoA; en el hígado, esta última sustancia es convertida en cuerpos cetónicos. De estos, dos son ácidos orgánicos y, conforme se acumulan las cetonas, aparece acidosis metabólica. Al cuadro anterior se agrega la depleción de sodio y potasio, porque los dos cationes plasmáticos son excretados con los aniones orgánicos, los cuales no son reemplazados por H^+ ni NH_4^+, secretados por los riñones. Por último, en el animal o el ser humano con acidosis, hipovolemia, hipotensión y depleción, surge coma por los efectos tóxicos de la acidosis, la deshidratación y la hiperosmolaridad en el sistema nervioso y si no se inicia tratamiento, ambos fallecerán.

Todas las anomalías señaladas se corrigen con la administración de insulina. El tratamiento de urgencia de la acidosis también abarca el uso de sustancias alcalinas para combatirla y el suministro de soluciones parenterales con sodio y potasio a fin de restituir las reservas del organismo, pero solamente la insulina elimina los trastornos fundamentales de un modo que logra el retorno al estado normal.

EXCESO DE INSULINA

SÍNTOMAS

Todas las consecuencias sabidas del exceso de insulina son manifestaciones directas o indirectas de los efectos de la hipoglucemia en el sistema nervioso. Salvo las personas que han ayunado durante algún tiempo, la glucosa es el único "energético" utilizado en cantidades apreciables por el cerebro. Son muy pequeñas las reservas de carbohidratos en el tejido nervioso y, para la función normal de este, es indispensable el aporte ininterrumpido de glucosa. Al disminuir la glucemia, los primeros síntomas son palpitaciones, sudación y nerviosismo, por las descargas del sistema autónomo. Todo ello surge cuando las concentraciones de glucemia son un poco menores comparadas con aquéllas en que comienza la activación del sistema mencionado, porque el límite umbral para que aparezcan los síntomas es levemente por arriba del umbral para la activación inicial.

Con tasas menores de glucosa plasmática, comienzan a aparecer los **síntomas neuroglucopénicos;** estos comprenden hambre, confusión y otras anomalías psíquicas. Con valores de glucemia incluso menores, se observan letargia, coma, crisis convulsivas y, al final, muerte. Sin duda alguna, cuando comienzan los síntomas de hipoglucemia, es obligatorio el tratamiento inmediato con glucosa o bebidas que la contengan, como el jugo de naranja. La respuesta usual es la desaparición impresionante de los síntomas, pero las alteraciones varían desde la "torpeza" psíquica hasta el coma, las cuales pueden persistir si la hipoglucemia fue intensa o perduró largo tiempo.

MECANISMOS COMPENSADORES

Una compensación importante de la hipoglucemia es la interrupción de la secreción de la insulina endógena; tal fenómeno se completa cuando la glucemia se acerca a 80 mg/100 ml **(fig. 24-10)**. Además,

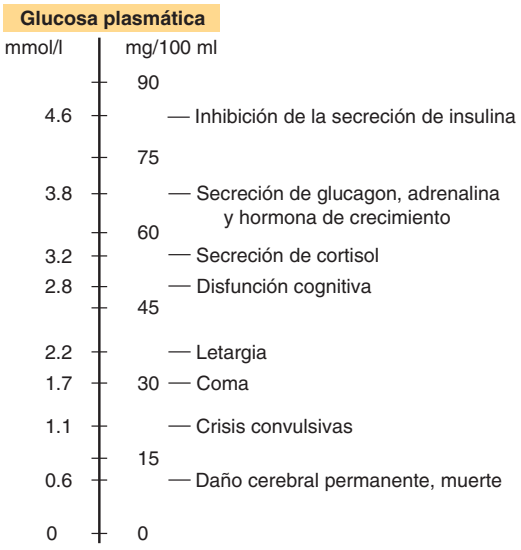


FIGURA 24-10 **Concentraciones de glucosa plasmática en las cuales aparecen efectos de la hipoglucemia.**

la hipoglucemia hace que aumente la secreción de cuatro hormonas contrarreguladoras (como mínimo): glucagon, adrenalina, hormona de crecimiento (somatostatina) y cortisol. La reacción adrenalínica disminuye durante el sueño. El glucagon y la adrenalina intensifican la producción de glucosa en el hígado al incrementar la glucogenólisis. La hormona de crecimiento reduce la utilización de glucosa en diversos tejidos periféricos y el cortisol tiene una acción similar. Los elementos decisivos para la contrarregulación al parecer son la adrenalina y el glucagon; si aumenta la concentración de ambos en el plasma, se invierte el decremento del valor de la glucosa plasmática, pero si ambos no se elevan, lo único que surge es un pequeño aumento compensador (si es que lo hay) en la glucemia. Las acciones de otras hormonas son complementarias.

Es importante destacar que la descarga del sistema autónomo y la liberación de hormonas contrarreguladoras surgen normalmente con una concentración plasmática mayor de glucosa, que las deficiencias de la esfera psíquica y otros cambios más graves del sistema nervioso central (fig. 24-10). En el caso de diabéticos que reciben insulina, las manifestaciones causadas por la descarga del sistema autónomo constituyen signos premonitorios para emprender la reposición de glucosa. Sin embargo, en el caso de personas con diabetes prolongada, bien controlada, los síntomas del sistema autónomo tal vez no aparezcan, y quizá constituya un problema de alguna magnitud lo que se ha llamado **falta de percepción de la hipoglucemia.**

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA

La concentración normal de insulina medida mediante radioinmunoanálisis, en el plasma venoso periférico del ser humano normal en ayuno es de 0 a 70 μU/ml (0 a 502 pmol/L). La cantidad de insulina secretada en el estado basal se acerca a 1 U/h, con un incremento cinco a 10 veces mayor en la fase posprandial. Por consiguiente, la cantidad promedio que una persona normal secreta al día es de casi 40 U (287 nmol).

CUADRO 24-4 **Factores que afectan la secreción de insulina**

Estimuladores	Inhibidores
Glucosa	Somatostatina
Manosa	2-Desoxiglucosa
Aminoácidos (leucina, arginina y otros)	Manoheptulosa
Hormonas intestinales (GIP, GLP-1 [7-36], gastrina, secretina, colecistocinina; ¿otras?)	Estimulantes adrenérgicos-α, (noradrenalina, adrenalina)
Cetoácidos β	Antagonistas adrenérgicos β (propranolol)
Acetilcolina	
Glucagon	Galanina
AMP cíclico y diversas sustancias que lo generan	Diazóxido
	Diuréticos tiazídicos
Estimulantes adrenérgicos β	Depleción de potasio
Teofilina	Difenilhidantoinato
Sulfonilureas	Aloxano
	Inhibidores de microtúbulos
	Insulina

GIP, péptido inhibidor gástrico; GLP, polipéptido similar al glucagon.

En el **cuadro 24-4** se señalan los factores que estimulan y los que inhiben la secreción de insulina.

EFECTOS DE LA GLUCEMIA

Desde hace años, se ha sabido que la glucosa actúa de modo directo en las células B del páncreas para intensificar la secreción de insulina. La respuesta a dicho carbohidrato es bifásica; surge un incremento rápido pero breve en la secreción, al cual sigue otro aumento duradero aunque mucho más lento.

La glucosa penetra las células B por medio de transportadores de glucosa 2 y es fosforilada por la glucocinasa para metabolizarse hasta la forma de piruvato en el citoplasma **(fig. 24-11)**. El piruvato entra en la mitocondria y es metabolizado hasta generar dióxido de carbono y agua a través del ciclo del ácido cítrico, con la formación de trifosfato de adenosina (ATP) por medio de fosforilación oxidativa. El ATP se incorpora al citoplasma, donde inhibe los conductos de potasio sensibles a dicho trifosfato y de este modo, reduce la salida de dicho ion; ello despolariza la célula B, con entrada de calcio por los conductos del mismo, regulados por voltaje. La entrada de calcio ocasiona exocitosis de liberación rápida de gránulos secretores que contienen insulina y así ocurre la espiga inicial en la secreción de la hormona. El metabolismo del piruvato a través del ciclo del ácido cítrico también eleva la concentración intracelular de glutamato; este, al parecer, actúa en un segundo conjunto de gránulos secretores y los "compromete" a asumir la forma liberable. La acción del glutamato quizá sea la disminución del pH en los gránulos mencionados, fase necesaria para su maduración. En tal situación, la descarga de dichos gránulos ocasiona la segunda fase duradera de la respuesta insulínica a la glucosa. De ese modo, el glutamato al parecer actúa

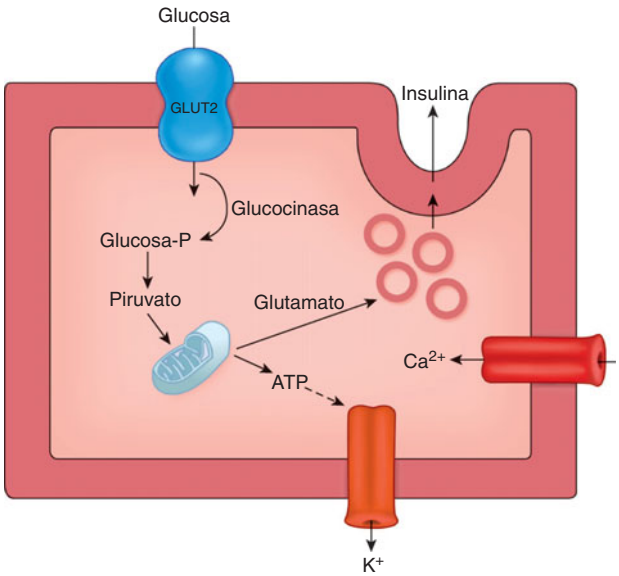


FIGURA 24-11 Secreción de insulina. La glucosa entra a las células B por medio de transportadores de glucosa 2; es fosforilada y metabolizada hasta la obtención de piruvato (Pyr) en el citoplasma. El piruvato ingresa a la mitocondria y es metabolizado por medio del ciclo de ácido cítrico. El trifosfato de adenosina (ATP) formado por la fosforilación oxidativa inhibe los conductos de potasio sensibles a ATP y aminora la salida del ion; tal estado despolariza la célula B y aumenta la entrada del ion calcio, y este estimula la liberación de insulina por exocitosis. También se forma glutamato (GLU) y este "condiciona" los gránulos secretores y los prepara para la exocitosis.

como un segundo mensajero intracelular que "condiciona" los gránulos secretores para la secreción.

El control retroalimentario que ejerce la glucosa plasmática en la secreción de insulina opera con extraordinaria precisión, de modo que la glucemia y la insulinemia se corresponden con exactitud notable.

DERIVADOS DE PROTEÍNAS Y GRASAS

La insulina estimula la incorporación de aminoácidos en las proteínas y tiene un efecto adverso en el catabolismo de grasas que genera los cetoácidos β. Por esa razón, no sorprende que la arginina, la leucina y otros aminoácidos estimulen la secreción de insulina, al igual que hacen los cetoácidos β, como el acetoacetato. A semejanza de la glucosa, tales compuestos generan ATP cuando se metabolizan, situación que cierra los conductos de potasio sensibles al trifosfato de adenosina en las células B. Además, la L-arginina es la precursora del óxido nítrico y este último estimula la secreción de insulina.

HIPOGLUCEMIANTES ORALES

La tolbutamida y otros derivados sulfonilureicos, como la acetohexamida, tolazamida, glipizida y gliburida, son hipoglucemiantes que muestran actividad después de ingerirse y disminuyen las concentraciones sanguíneas de glucosa al intensificar la secreción de insulina. Actúan solo en personas que aún tienen algunas células B, y son ineficaces después de extirpación del páncreas o en la diabetes tipo 1. Se fijan a los conductos de potasio inhibidos por ATP en las membranas de células B e impiden la actividad de dichos conductos, con lo cual se despolarizan las membranas de las células B y aumenta la entrada de calcio; por tal razón, se incrementa la liberación de insulina, independientemente del aumento en la glucosa plasmática.

En el cuadro clínico de la **hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia,** se eleva la concentración de insulina plasmática, a pesar de la hipoglucemia. El trastorno es causado por mutaciones de los genes de varias enzimas en las células B, que disminuyen la salida de potasio a través de conductos de potasio sensibles a ATP. El tratamiento comprende la utilización de diazóxido, fármaco que intensifica la actividad de los conductos de potasio o, en casos más graves, pancreatectomía subtotal. La metformina, una biguanida, es un hipoglucemiante oral que actúa incluso en ausencia de insulina. Su mecanismo de acción corresponde sobre todo al decremento de la gluconeogénesis y, con ello, la disminución en la producción de glucosa en el hígado. A veces se le combina con una sulfonilurea para tratar la diabetes tipo 2. El fármaco puede causar acidosis láctica, pero su incidencia casi siempre es baja.

La troglitazona y las **tiazolidindionas** similares también se usan para tratar la diabetes porque incrementan el biodestino periférico de la glucosa, mediado por insulina y, con ello, reduce la resistencia a esta hormona. Tales compuestos se unen al receptor γ activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ) y, a su vez, lo activan en el núcleo celular. La activación de este receptor, miembro de la superfamilia de factores de transcripción nuclear sensible a hormonas, tiene la propiedad particular de normalizar diversas funciones metabólicas.

SECRECIÓN DE MONOFOSFATO DE ADENOSINA CÍCLICO E INSULINA

Los estímulos que incrementan los valores de cAMP en las células B intensifican la secreción de insulina e incluyen los agonistas adrenérgicos β, el glucagon y los inhibidores de la fosfodiesterasa, como la teofilina.

Las catecolaminas tienen un efecto doble en la secreción de insulina: inhiben la secreción de la hormona a través de receptores adrenérgicos α_2 y estimulan la secreción insulínica por medio de los receptores adrenérgicos β. La inhibición suele ser el efecto neto de la adrenalina y la noradrenalina. Sin embargo, si se introducen mediante infusión intravenosa dichas catecolaminas después de proporcionar fármacos antagonistas adrenérgicos α, la inhibición se transforma en estimulación.

EFECTO EN LOS NERVIOS DEL SISTEMA AUTÓNOMO

Las ramas del nervio neumogástrico derecho se distribuyen en los islotes pancreáticos y la activación de esa vía parasimpática hace que aumente la secreción de insulina, por intervención de los receptores M_4 (cuadro 7-2). La atropina bloquea la respuesta mencionada y la acetilcolina estimula la secreción de insulina. La acetilcolina, a semejanza de lo que ocurre con la glucosa, actúa al incrementar la concentración de calcio citoplásmico, pero la acetilcolina activa la fosfolipasa C, de modo que el IP_3 liberado a su vez descarga el calcio desde el retículo endoplásmico.

La estimulación de los nervios simpáticos que llegan al páncreas inhiben la secreción de insulina; tal inhibición es producida por la noradrenalina liberada que actúa en los receptores adrenérgicos α_2. Sin embargo, si se bloquean estos receptores, la estimulación de los nervios simpáticos hace que aumente la secreción de insulina, mediada por los receptores adrenérgicos β_2. La galanina, un polipéptido, se identifica en algunos de los nervios del sistema autónomo que se distribuyen en los islotes; inhibe la secreción de insulina al activar los conductos de potasio que son bloqueados por ATP. Por todo lo expuesto, a pesar de que el páncreas desnervado reacciona a la glucosa, la inervación autonómica de dicha glándula participa en la regulación global de la secreción de insulina **(recuadro clínico 24-3)**.

RECUADRO CLÍNICO 24-3

Efectos de la depleción de potasio

Este fenómeno mencionado hace que disminuya la secreción de insulina, y las personas que presentan la deficiencia del ion, por ejemplo, aquellas con hiperaldosteronismo primario (véase cap. 20), terminan por mostrar curvas de tolerancia a la glucosa propias de los diabéticos; estas últimas se normalizan cuando se restituye el potasio.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los diuréticos tiazídicos que causan pérdida de potasio y de sodio por la orina (véase cap. 37), disminuyen la tolerancia a la glucosa y empeoran la diabetes; al parecer ejercen tal efecto de manera predominante por sus acciones de depleción de potasio, si bien algunos de ellos dañan las células de los islotes pancreáticos. Es importante sustituir los diuréticos ahorradores de potasio, como la amilorida, en el diabético que los necesita.

HORMONAS INTESTINALES

La administración oral de glucosa causa un efecto mayor de estimulación de la insulina, que después de aplicarla por vía intravenosa, y los aminoácidos por vía oral también inducen una respuesta insulínica mayor que la originada por vía intravenosa. Las observaciones anteriores permitieron explorar la posibilidad de que una sustancia secretada por la mucosa gastrointestinal estimulara la secreción de insulina. El glucagon, los derivados del mismo, la secretina, la colecistocinina (CCK), la gastrina y el péptido inhibidor gástrico (GIP) tienen dicha acción (véase cap. 25), y la colecistocinina potencia los efectos estimulantes de la insulina, propios de los aminoácidos. Sin embargo, el péptido inhibidor gástrico constituye el único de los péptidos mencionados que causa estimulación cuando se proporciona en dosis que refleja los valores del péptido inhibidor gástrico sanguíneo, producidos por una carga de glucosa ingerida.

En fecha reciente, se ha prestado atención al polipéptido similar al glucagon 1 (7-36) (GLP-1[7-36]), como factor intestinal adicional que estimula la secreción de insulina; dicho polipéptido es un producto del preproglucagon. Las células B poseen receptores de polipéptido similar al glucagon 1 (7-36) y también los del péptido inhibidor gástrico; de estos, el primero corresponde a una hormona insulinotrópica más potente que el péptido inhibidor gástrico. Este último y el polipéptido glucagonoide 1 (7-36) al parecer actúan al incrementar la entrada de calcio por los conductos de dicho ion regulados por voltaje.

En párrafos ulteriores se expone la participación posible de la somatostatina pancreática y el glucagon en la regulación de la secreción de insulina.

CAMBIOS A LARGO PLAZO EN LAS RESPUESTAS DE CÉLULAS B

La magnitud de la respuesta de la insulina a un estímulo particular depende en parte de los antecedentes secretores de las células B. Las personas que reciben por varias semanas una dieta con abundantes carbohidratos, además de mostrar mayores concentraciones de insulina plasmática en ayuno, también presentan una respuesta secretora mayor a la carga de glucosa que los sujetos que consumen una dieta isocalórica baja en carbohidratos.

Las células B reaccionan a la estimulación con hipertrofia semejante a la de otras células endocrinas, pero se agotan y dejan de secretar (**agotamiento de células B**), si la estimulación es intensa o duradera. La reserva pancreática es grande y es difícil llegar al agotamiento de dichas células en animales normales, pero si la reserva pancreática disminuye por extirpación parcial de la glándula, el agotamiento de las células B residuales puede comenzar con cualquier técnica que incremente por mucho tiempo la concentración de glucosa plasmática. Por ejemplo, es posible generar diabetes en animales con reservas pancreáticas limitadas, por medio de extractos adenohipofisiarios, hormonas de crecimiento o tiroideas o solo infusión continua y duradera de una solución glucosada. En animales, la diabetes desencadenada por hormonas es reversible la primera vez, pero con tratamiento duradero se torna permanente. La diabetes transitoria recibe su nombre del agente que la produce; por ejemplo, "diabetes hipofisiaria" o "tiroidea". La diabetes permanente que persiste después de interrumpir el tratamiento, es señalada con el prefijo meta-; por ejemplo, **"diabetes metahipofisiaria"** o **"diabetes**

metatiroidea". Si se aplica insulina junto con las hormonas diabetógenas, se protege a las células B, y ello depende tal vez de la reducción de la glucosa plasmática y de que no surja la enfermedad.

En este sentido, es interesante destacar la posible participación de los factores genéticos en el control de células B. En ratones con bloqueo génico del sustrato del receptor de insulina 1 (véase antes), surge una respuesta compensatoria intensa de células B. Sin embargo, en ratones sin los receptores del sustrato del receptor de insulina 2, disminuye la compensación y aparece un fenotipo diabético más intenso.

GLUCAGON

ASPECTOS QUÍMICOS

El glucagon humano, polipéptido lineal con peso molecular de 3 485, es producido por las células A de los islotes pancreáticos y la porción alta del tubo digestivo. Contiene 29 residuos aminoácidos. El glucagon de todos los mamíferos al parecer muestra la misma estructura. El preproglucagon humano **(fig. 24-12)** es una proteína de 179 aminoácidos que se encuentra en las células A pancreáticas, en las células L en la región inferior del tubo digestivo y en el cerebro. Es el producto de un solo mRNA, pero es "procesado" de modo diferente en tejidos distintos. En las células A, se transforma de modo predominante en glucagon y un **fragmento proglucagon mayor (MPGF).** En las células L, es modificado a la forma de **glicentina,** polipéptido que consiste en glucagon, con extensión de aminoácidos adicionales en uno y otro extremos y, además, los **polipéptidos similares al gucagon 1 y 2 (GLP-1** y **GLP-2).** Asimismo, se forma una cantidad moderada de **oxintomodulina** y, en células A y L, por igual, queda el **polipéptido similar a glicentina (GRPP)** residual. La glicentina posee actividad moderada de glucagon. Los polipéptidos similares al glucagon 1 y 2 no tienen actividad biológica definida, por sí mismos. Sin embargo, el primero es modificado aún más por eliminación de sus aminoácidos aminoterminales y el producto **GLP-1 (7-36),** es un estimulante potente de la secreción de insulina que también intensifica la utilización de glucosa (véase antes). El cerebro produce los polipéptidos similares al glucagon 1 y 2 y en este la función del primer polipéptido no se conoce, pero el segundo al parecer es mediador en la vía que va del núcleo del haz solitario (NTS), a los núcleos dorsomediales del hipotálamo, y la inyección del GLP-2 disminuye la ingestión de alimentos. La oxintomodulina inhibe la secreción de ácido en el estómago, si bien no se ha definido su acción fisiológica, y el polipéptido similar a glicentina no tiene efectos fisiológicos confirmados.

ACCIÓN

El glucagon es una sustancia glucogenolítica, gluconeogénica, lipolítica y cetógena. Actúa en receptores acoplados a la proteína G, con un peso molecular de casi 190 000. En el hígado, se vale de proteínas G heterotriméricas estimuladoras (G_s) para activar la adenilil ciclasa e incrementar la cifra de cAMP intracelular; en esa situación, por medio de la proteína cinasa A, activa la fosforilasa y como consecuencia se intensifica la desintegración de glucógeno y aumenta la glucosa plasmática. Sin embargo, el glucagon actúa en diferentes receptores propios situados en los mismos hepatocitos, para activar la fosfolipasa C, y el incremento resultante en el calcio citoplásmico también estimula la glucogenólisis. También, la proteína cinasa A disminuye el metabolismo de glucosa 6-fosfato **(fig. 24-13)** al inhibir la conversión de fosfoenol piruvato, en piruvato. También disminuye la concentración de fructosa 2,6-difosfato y ello a su vez inhibe la conversión de fructosa 6-fosfato en fructosa 1,6-difosfato. La acumulación resultante de glucosa 6-fosfato hace que aumente la síntesis y la liberación de glucosa.

El glucagon no causa glucogenólisis en los músculos; incrementa la gluconeogénesis a partir de aminoácidos disponibles y libres en hígado y aumenta el metabolismo. Intensifica la formación de cuerpos cetónicos al disminuir las concentraciones de malonil-CoA en hígado. Su actividad lipolítica, que origina a su vez mayor cetogénesis, se expone en el capítulo 1. La acción termógena del glucagon no proviene de la hiperglucemia en sí misma, sino tal vez se deba a la mayor desaminación de aminoácidos en el hígado.

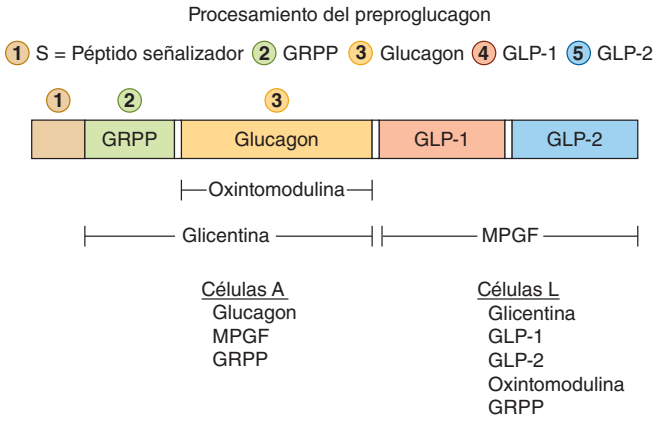


FIGURA 24-12 Procesamiento postraduccional del preproglucagon en las células A y L. S, péptido señalizador; GRPP, polipéptido similar a glicentina; GLP, polipéptido similar a glucagon; Oxy, oxintomodulina; MPGF, fragmento de proglucagon mayor. (Reproducido con autorización de Drucker, DJ; Glucagon and glucagon-like peptides. Pancreas 1990;July;5(4):484-488.)

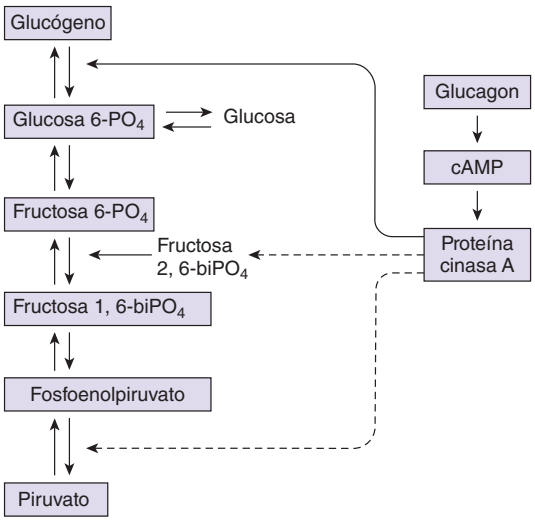


FIGURA 24-13 Mecanismos mediante los cuales el glucagon intensifica la producción de glucosa en el hígado. Las flechas continuas señalan la facilitación y las de guiones, inhibición. PO_4, fosfato; $biPO_4$, bifosfato; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico.

Las dosis grandes de glucagon exógeno ejercen un efecto inotrópico positivo en el corazón (véase cap. 30) sin incrementar la excitabilidad del miocardio, posiblemente porque aumentan la concentración de cAMP en esa capa muscular. Se ha recomendado utilizarlo en el tratamiento de cardiopatías, pero no hay pruebas de su función fisiológica en la regulación de la función cardiaca. El glucagon estimula la secreción de hormonas del crecimiento, insulina y somatostatina pancreática.

METABOLISMO

En la circulación, la semivida del glucagon es de 5 a 10 min. Este es degradado por muchos tejidos, en particular el hígado. Por ser secretado en la vena porta y llegar al hígado antes de alcanzar la circulación periférica, sus concentraciones en sangre periférica son relativamente bajas. El incremento en los valores de glucagon en sangre periférica generado por estímulos excitadores es muy intenso en cirróticos, tal vez porque disminuye la desintegración de dicha hormona en el hígado.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

En el cuadro 24-5, se incluyen los principales factores que modifican la secreción de glucagon. Esta última aumenta con la hipoglucemia y disminuye con la hiperglucemia. Las células B pancreáticas contienen GABA (ácido aminobutírico γ) y algunos datos sugieren que de modo simultáneo con la mayor secreción de insulina que surge con la hiperglucemia, se libera dicho ácido y actúa en las células A para inhibir la secreción de glucagon al activar los receptores de ácido aminobutírico γ A ($GABA_A$); estos últimos son conductos de cloruro y la entrada de dicho ion en las células A, las hiperpolariza.

La secreción también aumenta por estimulación de los nervios simpáticos que llegan al páncreas, y el efecto de estos es mediado por los receptores adrenérgicos β y por cAMP. Al parecer hay semejanza

CUADRO 24-5 Factores que modifican la secreción de glucagon

Estimuladores	Inhibidores
Aminoácidos (en particular los glucogénicos, como alanina, serina, glicina, cisteína y treonina)	Glucosa
Colesistocinina, gastrina	Somatostatina
Cortisol	Secretina
Ejercicio	Ácidos grasos libres
Infecciones	Cetonas
Otros factores suprafisiológicos	Insulina
Estimulantes adrenérgicos β	Difenilhidantoinato
Teofilina	Estimulantes adrenérgicos α
Acetilcolina	ácido aminobutírico γ

entre las células A y las B en cuanto a que la estimulación de los receptores adrenérgicos β intensifica la secreción y, la de los adrenérgicos α, la inhibe. Sin embargo, la respuesta pancreática a la estimulación simpática, de no intervenir fármacos antagonistas, es la intensificación de la secreción de glucagon, de modo que en las células glucagonógenas predomina el efecto de los receptores β. Las actividades estimulantes de diversas tensiones y posiblemente del ejercicio y la infección, son mediados (por lo menos en parte) por el sistema nervioso simpático. La estimulación vagal también incrementa la secreción de glucagon.

Una comida con proteínas y la infusión de aminoácidos intensifican la secreción de glucagon; parecería adecuado que los aminoácidos glucogénicos sean en particular potentes en este sentido porque son transformados en glucosa en el hígado bajo la influencia del glucagon. También es leve el incremento de la secreción de glucagon después del consumo de una comida con proteínas, porque los aminoácidos estimulan la secreción de insulina y el glucagon producido impide que surja hipoglucemia, en tanto la insulina facilita el almacenamiento de los carbohidratos y los lípidos absorbidos. La secreción de glugacon aumenta durante el ayuno; alcanza su máximo en el tercer día del ayuno, momento de gluconeogénesis máxima. Después de esa fecha, disminuye la concentración de glucagon en plasma porque los ácidos grasos y las cetonas se convierten en las principales fuentes de energía. Durante el ejercicio, se eleva la utilización de glucosa, equilibrada por un incremento en la producción de dicho carbohidrato, que proviene del aumento en las concentraciones circulantes de glucagon. La respuesta del glucagon al suministro oral de aminoácidos es mayor que la surgida después de la infusión intravenosa de ellos, lo cual sugiere que la mucosa gastrointestinal secreta un factor estimulante del glucagon; la secreción del mismo aumenta por acción de colecistocinina y gastrina, en tanto la de secretina lo inhibe. La secreción de las dos sustancias mencionadas aumenta con una comida a base de proteínas y por ello una u otra hormona quizá sea el mediador gastrointestinal de la respuesta del glucagon. Más adelante se revisa la inhibición causada por la somatostatina.

La secreción de glucagon también es inhibida por los ácidos grasos libres y las cetonas; sin embargo, la inhibición tal vez sea

CUADRO 24-6 Razones molares de insulina/glucagon (I/G) en sangre en diversas situaciones

Cuadro clínico o situación	Almacenamiento (S) o producción (P)[a] de glucosa en hígado	I/G
Disponibilidad de la glucosa		
Comida con abundantes carbohidratos	4+ (S)	70
Glucosa intravenosa	2+ (S)	25
Comida pequeña	1+ (S)	7
Necesidad de glucosa		
Ayuno nocturno	1+ (P)	2.3
Dieta con pocos carbohidratos	2+ (P)	1.8
Inanición	4+ (P)	0.4

[a]1+ a 4+ denota magnitud relativa.

Cortesía de RH Unger.

"superada" porque las concentraciones de glucagon plasmático son altas en casos de cetoacidosis diabética.

RAZÓN MOLAR DE INSULINA/GLUCAGON

Como se destacó, la insulina es una hormona con acciones glucogénicas, antigluconeogénicas, antilipolíticas y anticetósicas. Como consecuencia, facilita el almacenamiento de nutrientes absorbidos, por lo que es la "hormona de almacenamiento energético". Por otra parte, el glucagon tiene propiedades glucogenolíticas, gluconeogénicas, lipolíticas y cetógenas. Moviliza los depósitos de energía y es una "hormona de liberación energética". Los efectos de las dos hormonas son antagónicos, por lo que deben considerarse en cualquier situación particular las concentraciones sanguíneas de ambas. Es adecuado pensar en términos de las razones molares de dichas hormonas.

La razón molar de insulina/glucagon fluctúa de manera extraordinaria porque la secreción de una y otro es modificada por las situaciones que anteceden a la aplicación de cualquier estímulo (cuadro 24-6). Por ejemplo, cuando la persona consume una dieta equilibrada, la razón mencionada es de alrededor de 2.3. La infusión intravenosa de arginina incrementa la secreción de las dos hormonas y aumenta la proporción a 3.0. Después de tres días de ayuno, la razón disminuye a 0.4 y en tal situación, la arginina por goteo intravenoso disminuye todavía más la cifra a 0.3. En cambio, la razón es de 25 en personas que reciben glucosa en goteo continuo y se incrementa a 170 cuando se ingiere una comida con proteínas durante la infusión (cuadro 24-6). El aumento se produce porque la secreción de insulina se eleva de modo rápido y neto, en tanto queda abolida la respuesta usual del glucagon a una comida proteínica. De este modo, cuando se necesita energía durante la inanición, la razón molar insulina/glucagon es baja y se orienta a la desintegración de glucógeno y la gluconeogénesis; en contraposición, si es poca la necesidad de movilización de energía, la razón será alta, con lo que se facilitará el depósito de glucógeno, proteínas y grasa (recuadro clínico 24-4).

RECUADRO CLÍNICO 24-4

Macrosomía y deficiencia de transportador de glucosa 1

Al nacer, los hijos de diabéticas a menudo presentan peso alto y órganos grandes (**macrosomía**), cuadro clínico causado por el exceso de insulina circulante en el feto, lo cual a su vez depende en parte de la estimulación del páncreas fetal por la glucosa y los aminoácidos que le llegan por la sangre materna.

La insulina libre en la sangre de la embarazada es destruida por proteasas en la placenta, pero queda protegida la que está unida a anticuerpos, que corresponde a la que llega al feto. Como consecuencia, la macrosomía del producto también se observa en hijos de mujeres que terminan por generar anticuerpos contra tipos de insulina animal y que durante el embarazo, la siguen recibiendo. Los lactantes con **deficiencia de transportador de glucosa 1** muestran defectos en el transporte de glucosa por la barrera hematoencefálica; también se observa un valor bajo de glucosa en el líquido cefalorraquídeo en presencia de una concentración normal de dicho carbohidrato en plasma, crisis convulsivas y retraso del desarrollo.

OTRAS HORMONAS DE CÉLULAS INSULARES

Además de la insulina y el glucagon, los islotes pancreáticos secretan somatostatina y polipéptido pancreático en la corriente sanguínea. También, la primera hormona mencionada puede participar en procesos reguladores en el interior de los islotes, que ajustan las características de las hormonas secretadas en respuesta a estímulos diversos.

SOMATOSTATINA

La somatostatina y sus receptores se revisan en el capítulo 7. La somatostatina 14 (SS 14) y la somatostatina 28, que corresponde a la forma con extensión de la terminación amino (SS 28), se detectan en las células B de los islotes pancreáticos. Las dos formas inhiben la secreción de insulina, glucagon y polipéptido pancreático y actúan de manera local en el interior de los islotes, por un mecanismo paracrino. La somatostatina 28 es más activa que la 14 para inhibir la secreción de insulina y al parecer, actúa por la intervención del receptor SSTR5 (véase cap. 7). Las personas con tumores pancreáticos que secretan somatostatina (**somatostatinomas**) terminan por mostrar hiperglucemia y otras manifestaciones de diabetes que desaparecen después de extirpar la neoplasia. También presentan dispepsia, por la lentitud del vaciamiento del estómago y la disminución de la secreción de ácido estomacal, así como cálculos vesiculares, los cuales se precipitan al disminuir la contracción vesicular por la inhibición de la secreción de colecistocinina. La secreción de somatostatina pancreática aumenta por acción de algunos de los mismos estímulos que intensifican la secreción de insulina, es decir, glucosa y aminoácidos, en particular arginina y leucina; también aumenta por acción de la colecistocinina. El páncreas y la parte baja del tubo digestivo liberan somatostatina a la sangre periférica.

POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

El polipéptido pancreático humano es de tipo lineal y contiene 36 residuos aminoácidos y es producido por las células F de los islotes. Tiene relación estrecha con otros dos polipéptidos con igual número de aminoácidos, que son el **polipéptido YY,** péptido gastrointestinal (véase cap. 25), y el **polipéptido Y,** que se encuentra en el cerebro y el sistema nervioso autónomo (véase cap. 7). Todos tienen tirosina en su terminal y amidas en el carboxilo terminal. Por lo menos en parte, la secreción del polipéptido pancreático está bajo control colinérgico; sus concentraciones plasmáticas disminuyen después de la utilización de atropina. Su secreción aumenta si la persona consume alimentos proteínicos y también con el ayuno, el ejercicio y la hipoglucemia aguda. La secreción disminuye por acción de la somatostatina y con soluciones intravenosas de glucosa. No la alteran las soluciones de leucina, arginina y alanina en infusión intravenosa, de tal modo que el efecto estimulante de una comida con proteínas tal vez sea mediado de manera indirecta por tales aminoácidos. El polipéptido pancreático hace lenta la absorción de alimentos en seres humanos, y quizás "ecualice" los puntos máximos y mínimos de su absorción. Sin embargo, no hay certeza de su actividad fisiológica exacta.

ORGANIZACIÓN DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

En los islotes pancreáticos, la presencia de hormonas que modifican la secreción de otros productos hormonales insulares, sugiere que los islotes actúan como unidades secretoras en la regulación de la homeostasis de nutrientes. La somatostatina inhibe la secreción de insulina, glucagon y polipéptido pancreático **(fig. 24-14)**; la insulina impide la secreción de glucagon y este último estimula la de insulina y somatostatina. Como se señaló, las células A y D, así como las secretoras del polipéptido pancreático suelen hallarse en la periferia de los islotes, en tanto las células B se encuentran en el centro. Se identifican con claridad dos tipos de islotes: los poseedores de glucagon en abundancia y los que incluyen polipéptido pancreático también en gran cantidad, pero se desconoce la importancia funcional de tal diferenciación. Las hormonas insulares liberadas en el líquido extracelular probablemente difunden a otras células de los islotes e influyen en su función (comunicación paracrina; véase cap. 25). Se ha demostrado la presencia de uniones de nexo o comunicantes entre las células A, B y D, y ellas permiten el paso intercelular de iones y otras moléculas pequeñas, que podría coordinar sus funciones secretoras.

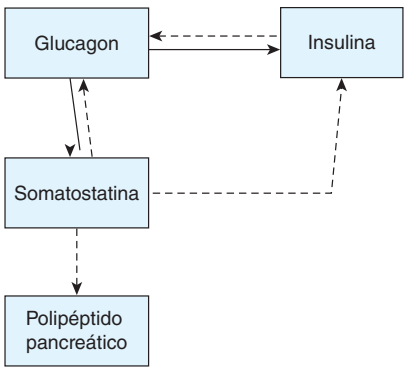


FIGURA 24-14 Efectos de las hormonas insulares en la secreción de otras hormonas de células insulares. Las flechas de línea continua señalan estimulación y las flechas con línea intermitente, inhibición.

EFECTOS DE OTRAS HORMONAS Y DEL EJERCICIO EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

El ejercicio tiene efectos directos en el metabolismo de los carbohidratos. Además de la insulina, IGF-I e IGF-II, el glucagon y la somatostatina, otras hormonas tienen una función importante en la regulación del metabolismo de dichos nutrientes; entre ellas se encuentran adrenalina, tiroxina, glucocorticoides y somatostatina. En otros apartados de este libro, se revisan el resto de las funciones de tales hormonas, pero al parecer es útil resumir sus efectos en el metabolismo de carbohidratos, dentro del capítulo presente.

EJERCICIO

La entrada de glucosa en el músculo estriado aumenta durante el ejercicio, en ausencia de insulina, porque surge un incremento que no depende de la hormona en el número de transportadores de glucosa 4 en las membranas de los miocitos (véase antes); dicho aumento en la entrada del carbohidrato mencionado persiste varias horas después del ejercicio; asimismo, el entrenamiento habitual puede originar incrementos duraderos en la sensibilidad a la insulina. El ejercicio puede desencadenar hipoglucemia en diabéticos, porque además de aumentar la captación de glucosa por el músculo, es más rápida la absorción de la insulina inyectada en ese periodo de actividad. Para ejercitarse, los diabéticos deben recibir calorías adicionales o disminuir las dosis de insulina que utilizan.

CATECOLAMINAS

En el capítulo 1 se describe la activación de la fosforilasa en el hígado por acción de las catecolaminas. Dicha activación se genera por medio de los receptores adrenérgicos β, que aumenta los valores intracelulares de cAMP y, por medio de los receptores adrenérgicos α que elevan la concentración de calcio en el interior de la célula. También es mayor la producción de glucosa en el hígado, lo cual origina hiperglucemia. En los músculos, aparece activación de la fosforilasa por medio de cAMP y tal vez por intervención del calcio, pero la glucosa 6-fosfato formada es catabolizada solo hasta la forma de piruvato, porque no se cuenta con glucosa 6-fosfatasa. Por causas no dilucidadas, grandes cantidades de piruvato son convertidas en lactato, que pasa del músculo a la circulación **(fig. 24-15)**. En el hígado, el lactato es oxidado hasta la forma de piruvato y luego es convertido en glucógeno. Sobre tal base, la respuesta a una inyección de adrenalina es la glucogenólisis inicial, a la cual sigue un aumento en el contenido de glucógeno en el hígado. La oxidación del lactato tal vez sea el origen del efecto termógeno de la adrenalina (véase cap. 20). Esta última y la noradrenalina también liberan ácidos grasos libres en la circulación, y la adrenalina disminuye la utilización periférica de glucosa.

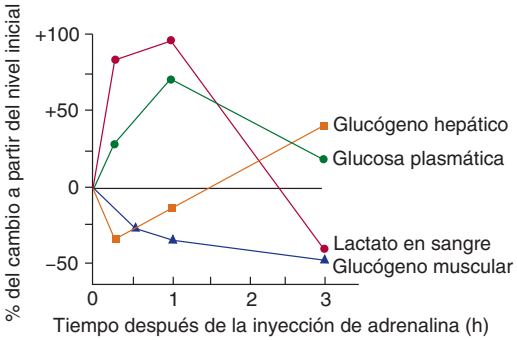


FIGURA 24-15 Efecto de la adrenalina en las concentraciones de glucógeno hístico, glucosa plasmática y lactato en sangre. (Reproducido con autorización de Ruch Tc, Patton HD (editors): *Physiology and Biophysics,* 20th ed. Vol. 3. St. Louis, MO: Saunders, 1973.)

HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas empeoran la diabetes experimental; la tirotoxicosis agrava la diabetes clínica y se puede inducir diabetes metatiroidea en animales con disminución de la reserva pancreática. El principal efecto diabetógeno de las hormonas tiroideas es incrementar la absorción de glucosa en los intestinos, pero dichas hormonas ocasionan (tal vez al potenciar los efectos de las catecolaminas) algún grado de depleción del glucógeno hepático. Los hepatocitos con dicha depleción son muy vulnerables y cuando hay daño hepático, la curva de tolerancia a la glucosa es de tipo diabético, porque dicha glándula capta una cantidad menor de la glucosa absorbida. Las hormonas tiroideas también pueden acelerar la desintegración de la insulina. Todas estas acciones ejercen un efecto hiperglucémico y, si es poca la reserva pancreática, puede surgir agotamiento de las células B.

GLUCOCORTICOIDES SUPRARRENALES

Los glucocorticoides de la corteza suprarrenal (véase cap. 20) aumentan la glucemia y causan una curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético. En seres humanos, dicho efecto puede observarse solo en personas con predisposición genética a la diabetes. La tolerancia a la glucosa disminuye en 80% de sujetos con síndrome de Cushing (véase cap. 20) y 20% de ellos muestra diabetes evidente. Se necesita la participación de los glucocorticoides para que el glucagon ejerza su acción gluconeogénica durante el ayuno. Por sí mismos son gluconeogénicos, pero su participación es más bien permisiva. En la insuficiencia suprarrenal, la glucemia es normal en la medida en que se conserve el consumo de alimentos, pero el ayuno desencadena hipoglucemia y colapso. En individuos en insuficiencia suprarrenal, se intensifica de manera notable el efecto hipoglucemiante de la insulina. En animales con diabetes experimental, la suprarrenalectomía mejora mucho la diabetes. Los principales efectos diabetógenos incluyen intensificación de la catabolia proteínica, con mayor gluconeogénesis hepática; incremento de la glucogénesis y cetogénesis por la misma glándula y disminución de la utilización periférica de glucosa, que guarda relación con la insulinemia que pudiera provenir de inhibición de la fosforilación de la glucosa.

HORMONA DE CRECIMIENTO

La hormona de crecimiento humana empeora la diabetes clínica y 25% de personas con tumores secretores de dicha hormona de la adenohipófisis, tienen diabetes. La extirpación de la hipófisis mejora esta última y disminuye la resistencia a la insulina en grado aún mayor que la extirpación de las suprarrenales, en tanto la administración de hormona de crecimiento agrava la resistencia a la insulina.

Los efectos de la hormona de crecimiento son parcialmente directos y parcialmente mediados por el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (véase cap. 18). Esta hormona moviliza ácidos grasos libres desde el tejido adiposo y con ello facilita la cetogénesis. En algunos tejidos, reduce la captación de glucosa ("acción antiinsulínica"), incrementa la producción de glucosa en hígado y quizá disminuya la fijación de la insulina a los tejidos. Por todo lo expuesto, se ha sugerido que la cetosis y la disminución de la tolerancia a la glucosa causada por inanición, dependen de la hipersecreción de hormona del crecimiento; esta última no estimula de modo directo la secreción de insulina, pero la hiperglucemia que produce como efecto secundario, activa al páncreas y al final, puede agotar las células B de esa glándula.

HIPOGLUCEMIA Y DIABETES MELLITUS EN SERES HUMANOS

HIPOGLUCEMIA

Las "reacciones insulínicas" son frecuentes en diabéticos tipo 1 y los episodios hipoglucémicos ocasionales son el precio de un buen control de la enfermedad en casi todos los pacientes. La captación de glucosa por el músculo estriado y la absorción de insulina inyectada aumentan durante el ejercicio (véase antes).

Asimismo, la hipoglucemia sintomática se observa en sujetos no diabéticos y la revisión de algunas de las causas más importantes permite destacar las variables que influyen en la homeostasis de glucosa plasmática. La hipoglucemia leve y crónica puede causar incoordinacion y tartamudeo en el lenguaje; el cuadro clínico puede interpretarse de forma errónea como ebriedad. A veces, surgen aberraciones psíquicas y crisis convulsivas incluso sin haber coma evidente. Si un **insulinoma** (tumor poco común insulinógeno del páncreas) incrementa por largo tiempo el nivel de secreción de insulina, los síntomas son más frecuentes por la mañana, lo que es consecuencia del ayuno nocturno, porque agotó las reservas de glucógeno hepático. Sin embargo, los síntomas pueden surgir en cualquier momento y en esos pacientes, no se hace el diagnóstico preciso. Algunos casos de insulinoma se han calificado de manera errónea como epilepsia o psicosis. La hipoglucemia también se manifiesta en algunos individuos con grandes cánceres que no afectan los islotes pancreáticos; en estos casos, la reducción de la glucemia al parecer proviene de la secreción excesiva de IGF-II.

Como se comentó antes, la descarga del sistema autónomo originada por la hipoglucemia, que causa temblores involuntarios, hiperhidrosis, ansiedad y hambre, aparece normalmente cuando las concentraciones de glucosa plasmática son mayores que la glucemia que originaría disfunción de la esfera psíquica, y puede servir como una señal de alerta para que el diabético consuma productos con azúcar. Sin embargo, en algunos sujetos, estos síntomas de alerta no aparecen antes de los síntomas en la esfera psíquica; ello se debe a

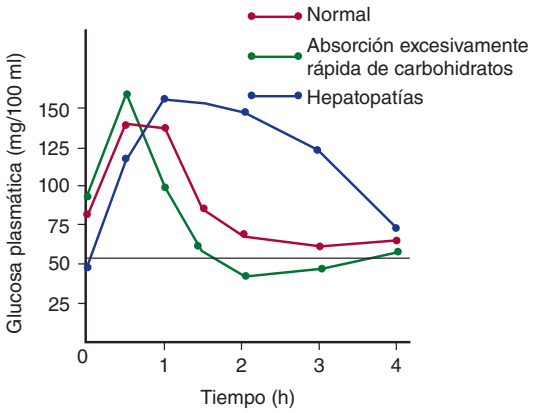


FIGURA 24-16 Curvas típicas de tolerancia a la glucosa después de una carga oral del carbohidrato, en casos de hepatopatías y en situaciones con absorción excesivamente rápida de glucosa en el intestino. La línea horizontal es el nivel aproximado de glucosa plasmática en que pueden aparecer síntomas de hipoglucemia.

disfunción cerebral (desensibilización), de modo que esta **falta de percepción de la hipoglucemia** puede ser peligrosa. El cuadro surge con facilidad en individuos con insulinomas y en diabéticos que reciben tratamiento intensivo con insulina; por tal razón, al parecer las crisis repetidas de hipoglucemia harían surgir al final la falta de percepción de tal deficiencia de glucosa. Si durante algún tiempo aumenta la glucemia, los síntomas de alerta aparecerían de nuevo con una concentración de glucosa en plasma más alta que el que correspondería a las anomalías de la esfera psíquica y el coma. No se ha explicado la causa de que la hipoglucemia duradera provoque la pérdida de los síntomas "de alerta" o premonitorios.

En las enfermedades hepáticas, la curva de tolerancia a la glucosa es de tipo diabético, pero la glucemia es baja con el sujeto en ayuno (fig. 24-16). En la **hipoglucemia funcional,** el aumento de la glucosa plasmática es normal después de que el paciente recibe una dosis de prueba de glucosa, pero la disminución ulterior es muy alta, al grado de llegar a valores hipoglucémicos con aparición de síntomas 3 a 4 h después de las comidas; este perfil puede observarse en personas que más tarde terminan por mostrar diabetes. Es importante diferenciar a los individuos con el síndrome anterior, de los pacientes más numerosos con un cuadro similar por problemas psicológicos o de otro tipo, que no tienen hipoglucemia, cuando se les extrae sangre durante un episodio sintomático. Se ha planteado la posibilidad de que la "disminución excesiva" de la glucosa plasmática depende de la secreción de insulina, estimulada por impulsos del nervio neumogástrico derecho, pero los fármacos de bloqueo colinérgico no corrigen de manera sistemática tal anomalía. En algunos pacientes con tirotoxicosis y en otros a quienes se les ha realizado gastrectomías o se les ha sometido a operaciones que aceleran el paso de alimentos a los intestinos, la absorción de glucosa es anormalmente rápida. La concentración de glucosa plasmática aumenta hasta un "máximo" alto temprano, pero después disminuye rápidamente hasta llegar a concentraciones hipoglucémicas, porque la onda de hiperglucemia desencadena un incremento supranormal de la secreción de insulina. Los síntomas aparecen de modo característico alrededor de 2 h después de la ingestión de comida.

DIABETES MELLITUS

La incidencia de diabetes mellitus en la población mundial ha alcanzado proporciones epidémicas y aumenta a un ritmo rápido. A nivel mundial, se calculó que en el año 2010, tenían diabetes 285 millones de personas, según datos de *International Diabetes Federation*. Dicho organismo calcula que para 2030, 438 millones de personas tendrán la enfermedad. De los diabéticos actuales, 90% tiene el tipo 2 de la enfermedad, por lo que gran parte del incremento de su frecuencia corresponderá a ese tipo, situación que tiene su equivalente en el aumento de la incidencia de obesidad. La diabetes a veces es complicada por acidosis y coma, y la que ha subsistido por largo tiempo puede mostrar complicaciones adicionales; estas incluyen episodios microvascular, macrovascular y neuropático. El primer tipo de anomalías comprende las cicatrices proliferativas de la retina (**retinopatía diabética**), las cuales culminan en ceguera, y afección de riñones (**nefropatía diabética**) cuya fase final es la insuficiencia renal. El segundo tipo de alteraciones proviene de la ateroesclerosis acelerada, que es consecuencia del incremento de la concentración plasmática de las lipoproteínas de baja densidad. El resultado es una incidencia mayor de apoplejías e infarto de miocardio. Las anomalías neuropáticas **(neuropatía diabética)** afectan el sistema nervioso autónomo y los nervios periféricos. La neuropatía, sumada a la insuficiencia circulatoria ateroesclerótica de las extremidades y menor resistencia a las infecciones, puede culminar en úlceras crónicas y gangrena, en particular en los pies. La causa definitiva de las complicaciones microvasculares y neuropáticas es la hiperglucemia crónica y su incidencia disminuye con el control estricto de la diabetes. La hiperglucemia intracelular activa la enzima aldosa reductasa; ello intensifica la formación de sorbitol en las células, que a su vez disminuye dentro de ellas la concentración de ATPasa de sodio y potasio. Además, la glucosa intracelular puede ser transformada en los llamados productos Amadori, que a su vez pueden formar **productos finales de glucosilación avanzada** (**AGE**)**,** con proteínas de matriz con enlaces cruzados, compuestos que dañan los vasos sanguíneos. Dichos productos interfieren en las respuestas de los leucocitos a la infección.

TIPOS DE DIABETES

La causa de la diabetes clínica es siempre una deficiencia de los efectos de la insulina en los tejidos, aunque el déficit puede ser relativo. Una de las modalidades frecuentes, la **tipo 1** o la **diabetes mellitus insulinodependiente (IDDM),** se debe a deficiencia de la hormona, causada por la destrucción autoinmunitaria de las células B en los islotes pancreáticos; las células A, B y F se encuentran intactas. La segunda presentación, la llamada **diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM),** o **tipo 2,** se caracteriza por resistencia a la insulina.

Además, algunos casos de diabetes son producidos por otras enfermedades o situaciones, como la pancreatitis crónica, la pancrectomía total, el síndrome de Cushing (véase cap. 20) y la acromegalia (véase cap. 18); tales casos comprenden 5% del total de pacientes y a veces son clasificados como portadores de **diabetes secundaria**.

La diabetes tipo 1 suele aparecer antes de los 40 años de vida, por lo que se le ha llamado **diabetes juvenil.** Las personas que padecen dicha enfermedad no son obesas y muestran alta incidencia de cetosis y acidosis. En el plasma, se detectan anticuerpos contra células B y los criterios actuales es que la diabetes tipo 1 es de manera predominante una enfermedad mediada por linfocitos T. También

se identifica una susceptibilidad genética definida. Si un gemelo de un par idéntico termina por manifestar la enfermedad, existe una en tres posibilidades que también la tendrá el otro gemelo. En otras palabras, el **índice de concordancia** es de casi 33%. La principal alteración genética se ubica en el complejo de histocompatibilidad mayor en el cromosoma 6, de tal modo que las personas con algunos tipos de antígenos de histocompatibilidad (véase cap. 3) tienen una propensión mucho mayor a presentar la enfermedad. También participan otros genes.

La inmunodepresión con fármacos como la ciclosporina alivia la diabetes tipo 1 si se suministra al inicio de la enfermedad, antes de la desaparición de todas las células B. Se ha intentado tratar dicha enfermedad por medio de trasplante de tejido pancreático o de células insulares aisladas, pero los resultados hasta la fecha han sido desalentadores, en gran medida porque las células B se lesionan con facilidad y es difícil trasplantar un número suficiente de ellas para normalizar las respuestas glucémicas. Como se mencionó, el tipo 2 es el más común de diabetes y por lo regular se acompaña de obesidad. Suele aparecer después de los 40 años y no depende de la pérdida total de la habilidad para secretar insulina. Su inicio es insidioso, rara vez causa cetosis y otras de sus características comprenden normalidad de la morfología de células B y en estas no se agota por completo el contenido de insulina. El componente genético de la diabetes tipo 2 suele ser más intenso que en la de tipo 1; en gemelos idénticos, el índice de concordancia es mayor y, en varios estudios, se acerca a 100%. En algunos pacientes, la diabetes tipo 2 proviene de alteraciones en los genes identificados y se han descrito más de 60 de ellos; comprenden defectos de la glucocinasa (en promedio 1% de los casos), de la propia molécula de insulina (casi 0.5% de los casos), del receptor de insulina (en promedio, 1% de los casos), del transportador de glucosa 4 (casi 1% de los casos) o del sustrato del receptor de insulina 1 (alrededor de 15% de los casos). En la diabetes hereditaria juvenil (MODY), que comprende en promedio 1% de los casos de la diabetes tipo 2, se han descrito seis genes distintos, mutaciones con pérdida de función. De ese grupo, cinco genes codifican los factores de transcripción que afectan la producción de enzimas que intervienen en el metabolismo de la glucosa. El sexto es el gen de la glucocinasa (fig. 24-11), enzima que controla la fosforilación de la glucosa y, como consecuencia, su metabolismo en las células B. Sin embargo, la mayoría de los casos de diabetes tipo 2 tiene un origen poligénico casi siempre y se desconocen los genes reales afectados.

OBESIDAD, SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES TIPO 2

La incidencia de la obesidad va en aumento y se relaciona con la regulación del consumo de alimentos, el equilibrio (balance) energético y la nutrición global; en este capítulo, se incluye por la relación especial que guarda con los trastornos del metabolismo de carbohidratos y con la diabetes. Conforme la persona aumenta de peso, también se incrementa la resistencia a la insulina, es decir, disminuye la propiedad de esa hormona para depositar glucosa en la grasa y los músculos, y anular la liberación de dicho carbohidrato por parte del hígado. La reducción de peso disminuye la resistencia a la insulina. Con la obesidad aparecen hiperinsulinemia, dislipidemia (se caracteriza por concentraciones altas de triglicéridos y bajas de lipoproteínas de alta densidad [HDL] y el desarrollo acelerado de ateroesclerosis). Tal combinación de manifestaciones se llama comúnmente **síndrome metabólico o síndrome X.** Algunos de los pacientes con este síndrome son prediabéticos, en tanto otros tienen el tipo 2 de la enfermedad. No se ha comprobado, pero es lógico suponer, que la hiperinsulinemia es una respuesta compensadora de la mayor resistencia a la insulina y que aparece diabetes evidente en quienes muestran menores reservas de células B.

Las observaciones anteriores y otros datos sugieren netamente que la grasa genera una señal o varias señales químicas que actúan en los músculos y el hígado para intensificar la resistencia a la insulina; datos de tal situación incluyen la observación reciente de que al bloquear genéticamente de manera selectiva los transportadores de glucosa en el tejido adiposo, disminuye de manera conjunta el transporte de dicho carbohidrato en el músculo *in vivo*, pero cuando se estudian los músculos de dichos animales *in vitro*, dicho transporte es normal. Un factor posible de señalización es la cantidad circulante de ácidos grasos libres, que aumenta en muchos estados de resistencia a la insulina. Otras posibilidades serían los péptidos y las proteínas secretadas por los adipocitos. Se sabe que los depósitos de grasa blanca no son cúmulos inertes, sino tejidos endocrinos que secretan leptina y otras hormonas que modifican el metabolismo de las grasas. Dichas hormonas derivadas de la grasa se conocen comúnmente como **adipocinas,** porque son *citocinas* secretadas por *tejido adiposo.* Entre las adipocinas identificadas están leptina, adiponectina y resistina.

Algunas de las adipocinas disminuyen la resistencia a la insulina en vez de aumentarla. Por ejemplo, la leptina y la adiponectina reducen dicha resistencia, en tanto la resistina la intensifica. Para complicar todavía más la situación, hay resistencia notable a la insulina en la inusual metabolicopatía llamada **lipodistrofia congénita,** en la cual no se forman depósitos de grasa; dicha resistencia disminuye por acción de la leptina y la adiponectina. Por último, se ha señalado que el bloqueo génico de segundos mensajeros intracelulares intensifica la resistencia a la insulina. Sería difícil armar las piezas para obtener una explicación de la relación de la obesidad con la tolerancia a la insulina, pero el tema es importante a todas luces, y se están realizando investigaciones intensivas.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El páncreas secreta cuatro polipéptidos con actividad hormonal: insulina, glucagon, somatostatina y polipéptido pancreático.
- La insulina intensifica la entrada de glucosa en las células. En células de músculo estriado, aquélla incrementa el número de transportadores de glucosa 4 en las membranas celulares. En hígado, induce la acción de la glucocinasa, la cual incrementa la fosforilación de la glucosa y facilita así la entrada de esta a la célula.
- La insulina permite la entrada de potasio en las células y como resultado, disminuye la concentración extracelular de dicho ion; la hormona también incrementa la actividad de la ATPasa de sodio y potasio en las membranas celulares y, por ello, una cantidad mayor de potasio es introducida por bombeo en el interior de la célula. Suele surgir hipopotasemia cuando los individuos con acidosis diabética son tratados con insulina.
- En muchas células del organismo, se identifican receptores de insulina que poseen dos subunidades, α y β. La fijación de la hormona a sus receptores desencadena una vía de señales,

en la que intervienen la autofosforilación de las subunidades β en residuos de tirosina; esto activa la fosforilación de algunas proteínas citoplásmicas y la desfosforilación de otras, principalmente la serina y la treonina.

- El conjunto de alteraciones causadas por la deficiencia de insulina recibe el nombre de diabetes mellitus; la tipo 1 proviene de la deficiencia de insulina originada por la destrucción autoinmunitaria de las células B en los islotes pancreáticos; la tipo 2 se caracteriza por la disregulación de la liberación de la hormona por parte de dichas células, junto con resistencia a la insulina en tejidos periféricos, como el músculo estriado, el cerebro y el hígado.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Del par de estructuras o sustancias: ¿cuál de ellas *es incorrecta?*
   A. Células B: insulina
   B. Células D: somatostatina
   C. Células A: glucagon
   D. Células exocrinas del páncreas: quimotripsinógeno
   E. Células F: gastrina.
2. De los siguientes pares de planteamientos: ¿cuál es *incorrecto?*
   A. Adrenalina: intensificación de la glucogenólisis en músculo estriado
   B. Insulina: incremento de la síntesis de proteínas
   C. Glucagon: aumento de la gluconeogénesis
   D. Progesterona: incremento de la concentración de glucosa plasmática
   E. Hormona de crecimiento: aumento de la concentración de glucosa plasmática.
3. De las reacciones mencionadas: ¿cuál sería la que tiene menos posibilidades de aparecer 14 días después de inyectar a una rata con un fármaco que destruye todas sus células B del páncreas?
   A. Incremento en la concentración plasmática de hidrogeniones (H^+)
   B. Aumento en la concentración de glucagon plasmático
   C. Disminución de la concentración plasmática de HCO_3^-
   D. Reducción en la concentración plasmática de aminoácidos
   E. Aumento de la osmolalidad plasmática.
4. Cuando la concentración plasmática de glucosa disminuye mucho, actúan hormonas diversas para contrarrestar la hipoglucemia. Después de aplicar por vía intravenosa una gran dosis de insulina, la normalización de la hipoglucemia se retrasa en caso de:
   A. insuficiencia de médula suprarrenal
   B. deficiencia de glucagon
   C. combinación de los dos trastornos anteriores
   D. tirotoxicosis
   E. acromegalia.
5. La insulina intensifica la entrada de glucosa en:
   A. todos los tejidos
   B. células de los túbulos renales
   C. la mucosa del intestino delgado
   D. casi todas las neuronas de la corteza cerebral
   E. músculo estriado.
6. El glucagon intensifica la glucogenólisis en hepatocitos, pero la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) no tiene esa acción porque:
   A. el cortisol incrementa la concentración de glucosa plasmática
   B. los hepatocitos poseen una adenilil ciclasa distinta a la de las células corticosuprarrenales
   C. la hormona adrenocorticotrópica no penetra al núcleo de los hepatocitos
   D. las membranas de los hepatocitos contienen receptores distintos de los que poseen las células corticosuprarrenales
   E. los hepatocitos poseen una proteína que inhibe la acción de la hormona adrenocorticotrópica.
7. Una comida rica en proteínas que contiene aminoácidos que estimulan la secreción de insulina, pero con bajo contenido de carbohidratos, no ocasiona hipoglucemia porque:
   A. la comida causa un incremento compensador en la secreción de tiroxina
   B. el cortisol en la circulación impide que la glucosa penetre a los músculos
   C. la comida también estimula la secreción de glucagon
   D. los aminoácidos de los alimentos son transformados rápidamente en glucosa
   E. la insulina no se fija en sus receptores si se eleva la concentración de aminoácidos en plasma.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, *et al.*: Regulation of fasted blood glucose by resistin. Science 2004;303:1195.

Gehlert DR: Multiple receptors for the pancreatic polypeptide (PP-fold) family: Physiological implications. Proc Soc Exper Biol Med 1998;218:7.

Harmel AP, Mothur R: *Davidson's Diabetes Mellitus,* 5th ed. Elsevier, 2004.

Kjos SL, Buchanan TA: Gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341:1749.

Kulkarni RN, Kahn CR: HNFs-linking the liver and pancreatic islets in diabetes. Science 2004;303:1311.

Larsen PR, *et al.* (editors): *Williams Textbook of Endocrinology,* 9th ed. Saunders, 2003.

Lechner D, Habner JF: Stem cells for the treatment of diabetes mellitus. Endocrinol Rounds 2003;2(2).

LeRoith D: Insulin-like growth factors. N Engl J Med 1997;336:633.

Meigs JB, Avruch J: The metabolic syndrome. Endocrinol Rounds 2003;2(5).

Sealey RJ (basic research), Rolls BJ (clinical research), Hensrud DD (clinical practice): Three perspectives on obesity. Endocrine News 2004;29:7.

SECCIÓN IV Fisiología del tubo digestivo

En el caso de microorganismos unicelulares que viven en un mar de nutrientes satisfacen sus necesidades nutricionales en forma sencilla por medio de la actividad de las proteínas de transporte de membrana que permite captar moléculas específicas e incorporarlas al citosol. Sin embargo, en el caso de los organismos multicelulares, que incluyen a los seres humanos, son muchísimo más difíciles las formas de llevar nutrientes a sitios apropiados del organismo, en particular si vive en la tierra. Además, muchos de los alimentos que consume el hombre son macromoléculas; incluso si se les digiere hasta llegar a su forma molecular más simple, innumerables productos terminales son hidrosolubles y no cruzan fácilmente las membranas celulares (la excepción notable serían los constituyentes liposolubles de los alimentos). Entonces, el tubo digestivo ha evolucionado para permitir la captación y asimilación de nutrientes en el cuerpo, en tanto que impide la penetración de sustancias no deseables (toxinas y productos microbianos, así como los propios microbios). Lo anterior se complica por el hecho de que el intestino conserva una vieja relación con un ecosistema microbiano abundante que vive en su interior, relación que brinda en gran medida beneficio mutuo siempre y cuando los microbios sean excluidos del compartimiento general o sistémico.

El tubo digestivo es una estructura tubular continua que va de la boca al ano y está en contacto directo con el medio externo. Una sola capa de células epiteliales cilíndricas integra la barrera semipermeable a través de la cual ocurre la absorción controlada de nutrientes. Diversas glándulas vacían su contenido al interior del intestino en algunos puntos precisos de su trayecto y permiten la digestión de los alimentos, envían señales a segmentos distales y actúan para regular la microbiota. También existen funciones de motilidad importantes que desplazan el contenido intestinal y sustancias de deshecho a todo lo largo del intestino, y una rica inervación que regula la motilidad, la secreción y la absorción de nutrientes, que no depende, en muchos casos, del sistema nervioso central. También existe un gran número de células endocrinas que liberan sus hormonas, que actúan junto con los neurotransmisores para coordinar la regulación global del tubo digestivo. En términos generales, existe una notable "redundancia" de los sistemas de control y una capacidad excesiva de digestión de nutrientes y absorción de los mismos; lo anterior fue útil al hombre en tiempos primitivos en que eran escasas las fuentes de alimentos, pero en la actualidad es un factor que podría contribuir a la "epidemia" de obesidad.

El hígado, a pesar de intervenir decisivamente en el metabolismo corporal, suele ser considerado como parte del tubo digestivo, por dos razones principales. En primer lugar, se encarga de la excreción de productos de desechos liposolubles que no pueden ser eliminados por la orina. Son excretados por la bilis que es descargada al intestino y excretadas junto a las heces. Segundo lugar, los vasos sanguíneos que reciben sangre del intestino están dispuestos de manera tal que las sustancias absorbidas pasan primero por el hígado permitiendo que se elimine y sea metabolizada cualquier toxina que inadvertidamente se haya incorporado al cuerpo, y que se eliminen bacterias intestinales que en pequeño número hayan entrado al tubo digestivo.

En esta sección se revisa la función del tubo digestivo y del hígado y los mecanismos por los cuales sus segmentos se comunican para lograr una respuesta integrada a una comida mixta (proteínas, carbohidratos y lípidos). También expondremos la importancia de las funciones gastrointestinales en la génesis de enfermedades del tubo digestivo. Aunque muchas de ellas son, pocas veces, letales (excepciones notables son ciertos cánceres específicos), las enfermedades del tubo digestivo constituyen una carga importante en términos de la morbilidad y la pérdida de la productividad. En el año 2009 los US National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, encontraron que por cada 100 ciudadanos estadounidenses, hubo 35 visitas médicas de tipo ambulatorio y cerca de 5 días de internamiento hospitalario fue consecuencia de alguna afección gastrointestinal. Las enfermedades del tubo digestivo al parecer van a la alza en dicha población (aunque, por fortuna, ha disminuido la mortalidad secundaria a cáncer del tubo digestivo). Por otra parte, las enfermedades del tubo digestivo y en particular las diarreas de origen infeccioso, siguen siendo causas importantes de mortalidad en países en desarrollo en donde no existen las condiciones de higiene adecuada en las comidas y agua ingeridos. Sea como sea, el impacto que generan las enfermedades digestivas debe reforzar el interés para ampliar los conocimientos de la fisiología del tubo digestivo, porque el fallo en la fisiología gastrointestinal a menudo termina en enfermedad. En cambio, los conocimientos de trastornos digestivos específicos suelen facilitar el entendimiento de principios fisiológicos, como se describe en esta sección.

Generalidades de la función y regulación del tubo digestivo

CAPÍTULO 25

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Comprender la importancia funcional del sistema digestivo y en concreto sus funciones en la absorción de nutrientes en la excreción, y en la inmunidad.
- Describir la estructura del tubo digestivo, las glándulas que drenan hacia el mismo y su subdivisión en segmentos funcionales.
- Enumerar las principales secreciones digestivas, sus componentes y los estímulos que regulan su producción.
- Describir el equilibrio del agua en el tubo digestivo y explicar de qué manera se ajusta el grado de fluidez luminal para permitir la digestión y la absorción.
- Identificar las principales hormonas, péptidos y los neurotransmisores importantes del sistema digestivo.
- Describir las características especiales del sistema nervioso entérico y la circulación esplácnica.

INTRODUCCIÓN

El tubo digestivo es un tubo continuo que se prolonga desde la boca hasta el ano. Su principal función es hacer las veces de una puerta de entrada, por donde los nutrientes y el agua pueden absorberse hacia el organismo. Para cumplir con esta función, la comida es mezclada con diversas secreciones originadas tanto en el propio tubo digestivo como en órganos que desembocan en el mismo, como páncreas, vesícula biliar y glándulas salivales. Asimismo, la actividad mecánica del intestino permite mezclar la comida con las secreciones digestivas y desplazarla a todo lo largo del tubo digestivo. Por último, los residuos alimenticios que no pueden ser absorbidos junto con detritus celulares son expulsados del cuerpo. Todas estas funciones están sumamente reguladas en asociación con el consumo de alimentos. Por consiguiente, el sistema digestivo ha desarrollado gran número de mecanismos reguladores con acción local y a largas distancias para coordinar la función del intestino y de los órganos que drenan sus secreciones hacia el mismo.

CONSIDERACIONES ESTRUCTURALES

Las partes del tubo digestivo a donde llega la comida o sus residuos son, en orden, boca, esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon, ciego, colon, recto y ano. En toda la longitud del intestino, las estructuras glandulares descargan sus secreciones hacia la luz, sobre todo en el estómago y la boca. En el proceso de la digestión, también son importantes las secreciones del páncreas y el sistema biliar. El propio intestino cuenta con un área de superficie amplísima, que es trascendente en sus funciones de absorción. Las vías intestinales están divididas funcionalmente en segmentos, por medio de anillos musculares conocidos como **esfínteres** que restringen el flujo del contenido intestinal para llevar a nivel óptimo la digestión y la absorción. Estos esfínteres comprenden los esfínteres esofágico superior e inferior, el píloro que retrasa el vaciamiento del estómago, la válvula ileocecal que retiene el contenido colónico (incluido gran número de bacterias) en el colon, así como los esfínteres anales interno y externo. Una vez alcanzado el control de esfínteres, esta habilidad permite retrasar la eliminación de los desechos hasta un momento socialmente oportuno.

El intestino consta de capas funcionales (fig. 25-1). Inmediatamente adyacente a los nutrientes en el lumen, se encuentra una sola capa de células epiteliales cilíndricas, la cual conforma la

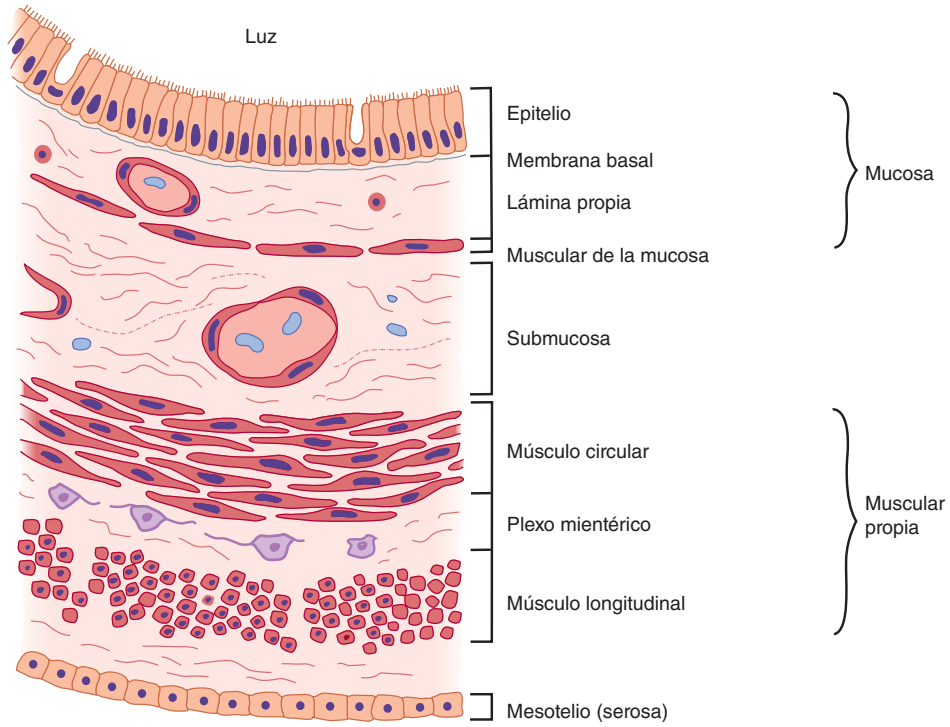


FIGURA 25-1 Organización de la pared intestinal en capas funcionales. (Adaptado con autorización de Yamada T: *Textbook of Gasteronenterology*. 4th ed. New York, NY: Lippincott Williams &Wilkins; 2003.)

barrera que los nutrientes deben atravesar para entrar en el organismo. Por debajo del epitelio, existe una capa de tejido conjuntivo laxo que se conoce como la lámina propia, misma que a su vez está rodeada por capas concéntricas de músculo liso, de orientación circunferencial y luego longitudinal con respecto al eje del intestino (capas musculares circular y longitudinal, respectivamente). El intestino tiene, además, una rica dotación de vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y vasos linfáticos, los cuales son importantes en su función.

El epitelio del intestino también se especializa para maximizar el área de superficie disponible para la absorción de nutrientes. En todo el intestino delgado, hay pliegues digitiformes llamadas vellosidades (fig. 25-2). Entre estas se encuentran las invaginaciones conocidas como criptas. Las células precursoras o células madre que dan origen tanto a las células epiteliales de la cripta como de la vellosidad residen en la base de las criptas e intervienen en la renovación completa del epitelio cada varios días. De hecho, el epitelio del tubo digestivo es uno de los tejidos del cuerpo que se renueva con más rapidez. Las células hijas experimentan divisiones celulares en las criptas y luego se desplazan hacia fuera, rumbo a las vellosidades, donde con el tiempo se desprenden y se pierden en las heces. Las células epiteliales de la vellosidad también son notables por las microvellosidades presentes en sus membranas apicales. Estas microvellosidades están dotadas de un glucocáliz denso (el borde "en cepillo") que probablemente protege a las células en cierta medida de los efectos de las enzimas digestivas. De hecho, algunas enzimas digestivas también son parte del borde "en cepillo", al constituir proteínas ligadas a la membrana. Estas "hidrolasas del borde en cepillo" realizan los pasos finales de la digestión de nutrientes específicos.

SECRECIONES GASTROINTESTINALES

SECRECIÓN SALIVAL

La primera secreción con la cual tienen contacto los alimentos ingeridos es la saliva; esta es producida por tres pares de glándulas salivales (**parótida, submandibular y sublingual**) que drenan sus secreciones hacia la cavidad bucal. Ella contiene diversos componentes orgánicos, los cuales inician la digestión (sobre todo del almidón, mediado por la amilasa) y protegen la cavidad bucal de bacterias (como la inmunoglobulina A y la lisozima). Las secreciones de las tres glándulas difieren en su proporción relativa de componentes proteínicos y mucinosos, lo cual es consecuencia del número relativo de células serosas y mucosas de los acinos salivales. La saliva sirve para lubricar el bolo alimenticio (facilitado por las mucinas); además es hipotónica, en comparación con el plasma, así como alcalina; esta última característica es importante para neutralizar cualquier secreción gástrica que refluye hacia el esófago.

Las glándulas salivales constan de porciones terminales ciegas (acinos); estas generan la secreción primaria que contiene los componentes orgánicos disueltos en un líquido, el cual básicamente tiene una composición idéntica a la del plasma. Las glándulas salivales son de hecho muy activas cuando reciben una estimulación máxima, al secretar el equivalente a su propio peso en saliva cada minuto. Para lograr esto, se hallan ricamente dotadas de vasos sanguíneos circundantes, los cuales se dilatan cuando se inicia la secreción salival. Después se modifica la composición de la saliva, conforme fluye desde los acinos hacia fuera a los conductos que finalmente confluyen y la liberan en la cavidad bucal. Se extraen

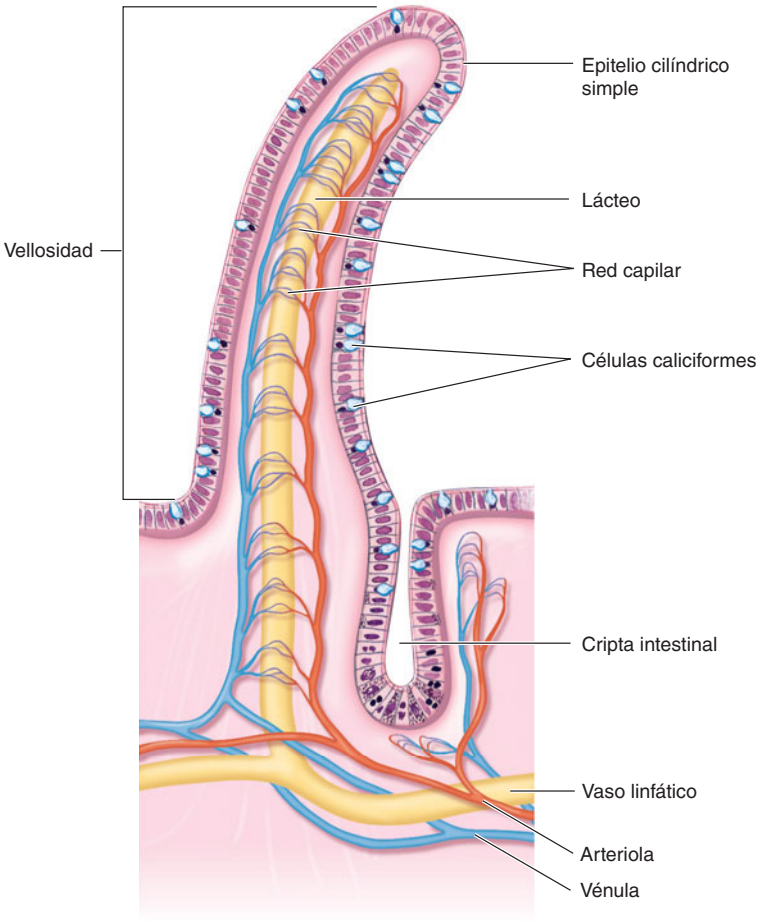


FIGURA 25-2 La estructura de las vellosidades intestinales y las criptas. La capa epitelial también contiene células endocrinas y linfocitos intraepiteliales dispersos. La cripta en su base contiene células de Paneth que secretan péptidos antimicrobianos y también células "progenitoras" que permiten el recambio incesante del epitelio de la cripta y las vellosidades. Las células del epitelio se renuevan cada 3 a 5 días en adultos sanos. (Reproducido con autorización de Fox SI: *Human Physiology*. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

iones sodio (Na^+) y aniones de cloro (Cl^-), y se añaden iones potasio (K^+) y bicarbonato. Dado que los conductos son relativamente impermeables al agua, la pérdida de cloruro de sodio (NaCl) vuelve hipotónica la saliva, sobre todo a bajas intensidades de secreción. A medida que aumenta la tasa de secreción, se dispone de menos tiempo para la extracción de cloruro de sodio y aumenta la tonicidad de la saliva, pero siempre permanece un poco hipotónica con respecto al plasma. En general, los tres pares de glándulas salivales que drenan hacia la cavidad bucal aportan de 1 000 a 1500 ml de saliva por día.

La secreción salival es controlada casi de manera exclusiva por influencias neurales y la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo desempeña la función más destacada **(fig. 25-3)**. Los impulsos simpáticos modifican levemente la composición de la saliva (sobre todo al incrementar el contenido proteínico), pero tienen poca influencia en el volumen. La secreción es desencadenada por reflejos, los cuales son estimulados por el acto físico de la masticación, pero en realidad es iniciada incluso antes que la comida sea llevada a la boca, como resultado de impulsos centrales activados por imaginar la comida, verla u olerla. De hecho, la secreción salival puede ser fácilmente condicionada, como en los experimentos clásicos de Pavlov, en los cuales se condicionó a los perros para salivar en respuesta a una campana al relacionar este estímulo con un alimento. La secreción salival también es desencadenada por la náusea, pero se inhibe al tener miedo o durante el sueño.

La saliva realiza diversas funciones importantes: facilita la deglución, mantiene húmeda la boca, sirve de solvente para las moléculas que estimulan las papilas gustativas, ayuda al habla al facilitar los movimientos de los labios y la lengua, y conserva la boca y los dientes limpios. La saliva también posee alguna acción antibacteriana y los pacientes con salivación deficiente (**xerostomía**) manifiestan caries dental con una frecuencia mayor en comparación con la población normal. Los amortiguadores presentes en la saliva ayudan a preservar el pH oral en 7.0, aproximadamente.

SECRECIÓN GÁSTRICA

El alimento es almacenado en el estómago, mezclado con ácido, moco y pepsina; aquél se libera a una velocidad controlada y constante hacia el duodeno **(recuadro clínico 25-1)**.

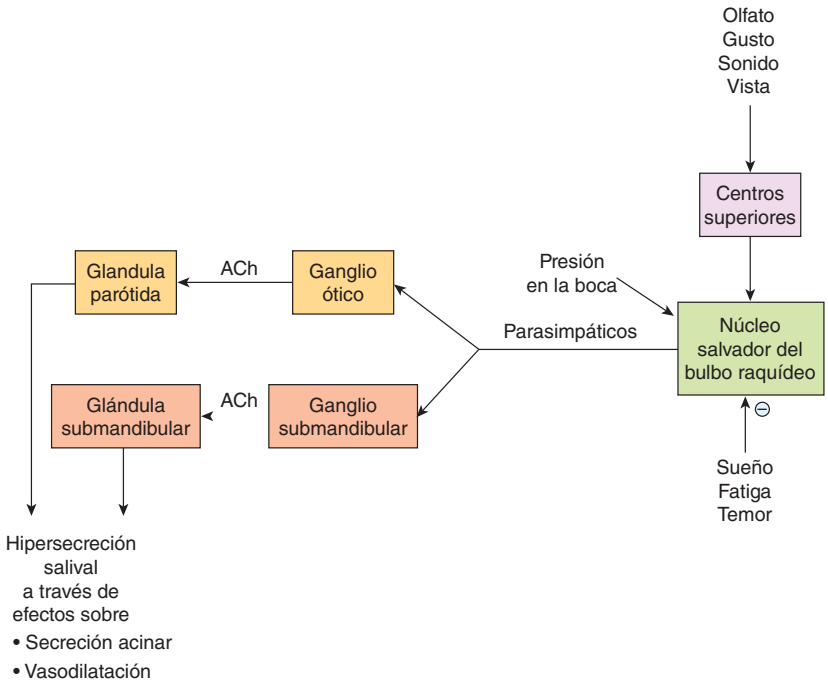


FIGURA 25-3 **Regulación de la secreción salival por el sistema nervioso parasimpático.** ACh, acetilcolina. Las glándulas sublinguales también producen saliva (no se incluyen), pero contribuyen en poca medida al flujo salival en reposo y estimulado. (Adaptado con autorización de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2006.)

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

En la figura 25-4 se muestra la anatomía macroscópica del estómago. La mucosa gástrica contiene muchas glándulas profundas. En el cardias y la región pilórica, las glándulas secretan moco. En el cuerpo del estómago, incluido el fondo, las glándulas contienen **células parietales (oxínticas),** las cuales secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco, así como **células principales** (**zimógenas**, **pépticas**), que secretan pepsinógenos (fig. 25-5). Estas secreciones se mezclan con el moco secretado por las células presentes en los cuellos de las glándulas. Algunas de estas glándulas desembocan en una cámara común (**fosa gástrica**), la cual a su vez hace lo mismo en la superficie de la mucosa. Las células mucosas secretan moco junto con HCO_3^- en la superficie del epitelio entre las glándulas.

El estómago tiene abundante riego sanguíneo y linfático. La inervación parasimpática se deriva de los nervios vagos y, la simpática, del plexo celiaco.

RECUADRO CLÍNICO 25-1

Úlcera péptica

En el ser humano las úlceras gástrica y duodenal se relacionan principalmente a una destrucción de la barrera que normalmente impide la irritación y la autodigestión de la mucosa por las secreciones gástricas. La infección por la bacteria *Helicobacter pylori,* destruye esta barrera, lo mismo que el ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) que inhiben la producción de prostaglandinas y, como consecuencia, reducen la secreción de moco y HCO_3^-. Los NSAID se utilizan ampliamente para tratar el dolor y la artritis. Una causa adicional de la ulceración es la excesiva y prolongada secreción de ácido. Un ejemplo de esto son las úlceras que se presentan en el **síndrome de Zollinger-Ellison.** Este síndrome se observa en pacientes con gastrinomas. Estos tumores pueden presentarse en el estómago y el duodeno, pero la mayoría de ellos se forman en el páncreas. La gastrina produce hipersecreción prolongada de ácido y se presentan úlceras graves.

AVANCES TERAPÉUTICOS

En las úlceras gástricas y duodenales, quizá se facilite la cicatrización mediante la inhibición de la secreción de ácido con fármacos, como el omeprazol y fármacos afines, que inhiben la bomba H^+-K^+ATPasa ("inhibidores de la bomba de protones"). Si está presente, *H. pylori* puede ser erradicado con antibióticos y se tratan las úlceras provocadas por los antiinflamatorios no esteroideos mediante la suspensión del uso de estos medicamentos o, cuando esto no es recomendable, por medio del tratamiento con el agonista de las prostaglandinas, misoprostol. Los gastrinomas a veces pueden extirparse por medios quirúrgicos.

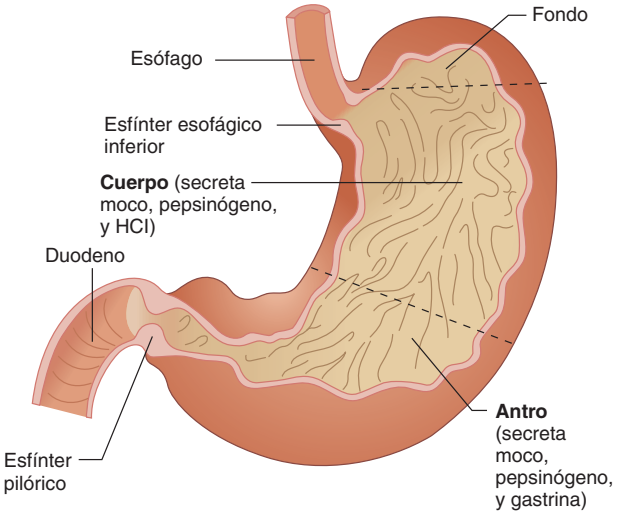


FIGURA 25-4 Anatomía del estómago. Se enumeran entre paréntesis las principales secreciones del cuerpo y el antro del estómago. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

ORIGEN Y REGULACIÓN DE LAS SECRECIONES GÁSTRICAS

El estómago añade un volumen importante de jugos digestivos a la comida. Al igual que la secreción salival, el estómago de hecho se prepara para recibir la comida antes de ingerirla realmente, durante la llamada fase cefálica, la cual puede estar influida por las preferencias alimentarias. En seguida, aparece una fase gástrica de la secreción que cuantitativamente es la más importante y, por último, hay una fase intestinal, una vez que el alimento ha salido del estómago. Cada fase es regulada de modo esencial por factores locales y distantes.

Las secreciones gástricas (cuadro 25-1) se originan en las glándulas presentes en la pared del estómago; estas drenan hacia su luz y también en las células de la superficie que secretan principalmente moco y bicarbonato para proteger al estómago e impedir que se digiera a sí mismo, lo mismo que sustancias conocidas como péptidos "en trébol" (trefoil peptides), los cuales estabilizan la capa de moco y bicarbonato. Las secreciones glandulares del estómago son diferentes en diversas regiones del órgano. Las secreciones más características se derivan de las glándulas del fondo o del cuerpo del estómago. Estas contienen células parietales distintivas, que secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco y, las células principales, las cuales producen pepsinógenos y lipasa gástrica (fig. 25-5). El ácido secretado por las células parietales sirve para esterilizar la comida y también para comenzar la hidrólisis de macromoléculas alimentarias. El factor intrínseco es importante en la absorción subsiguiente de vitamina B_{12}, o cobalamina. El pepsinógeno es el precursor de la pepsina, la cual inicia la digestión de proteínas. Asimismo, la lipasa comienza la digestión de los lípidos de los alimentos.

Se conocen tres estímulos principales para la secreción gástrica; cada uno de ellos desempeña una función específica en hacer concordar la tasa de secreción con las necesidades fisiológicas (fig. 25-6). La gastrina es una hormona liberada por las células G del antro gástrico tanto en respuesta a un neurotransmisor específico

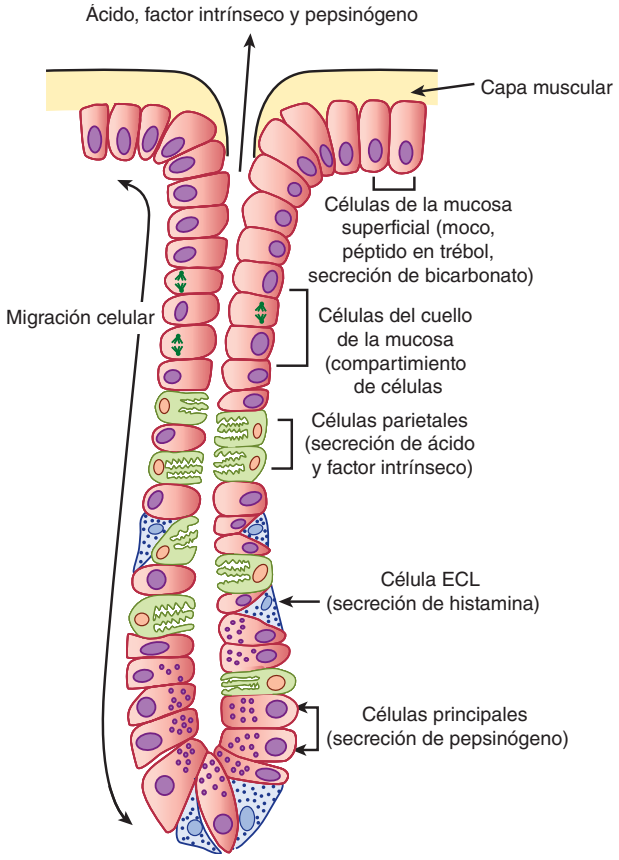


FIGURA 25-5 Estructura de la glándula gástrica del fondo y el o cuerpo del estómago. Estas glándulas productoras de ácido y de pepsinógeno se designan como glándulas "oxínticas" en algunas fuentes. ECL, células semejantes a las células enterocromafines. (Adaptado con autorización de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*.New York, NY: McGraw-Hill, 2006.)

secretado por las terminaciones nerviosas entéricas, conocido como péptido liberador de gastrina (GRP) o bombesina, como en respuesta a la presencia de oligopéptidos en la luz gástrica. Luego, la gastrina es transportada a través de la circulación sanguínea hasta las glándulas del fondo gástrico, donde se une a los receptores no solo en las células parietales (y posiblemente las principales) para la secreción activa, sino también en las células semejantes a las células enterocromafines (ECL), las cuales se hallan en la glándula y liberan histamina, la cual también activa la secreción de la célula parietal al unirse a los receptores de histamina H_2. Por último, las células

CUADRO 25-1 Contenido del jugo gástrico normal (estado de ayuno)

Cationes: Na^+, K^+, Mg^{2+}, H^+ (pH de aproximadamente 3.0)
Aniones: Cl^-, HPO_4^{2-}, SO_4^{2-}
Pepsinas
Lipasa
Moco
Factor intrínseco

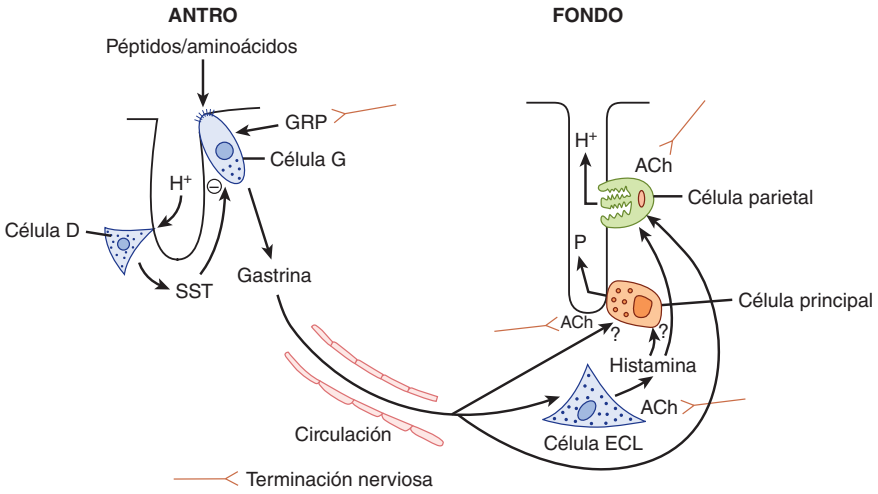


FIGURA 25-6 Regulación de la secreción de ácido gástrico y pepsina por mediadores solubles e impulsos neurales. La gastrina es liberada por las células G en reacción al péptido liberador de gastrina (GRP) y se desplaza por medio de la circulación sanguínea para influir en la actividad de las células semejantes a las células enterocromafines (ECL) y las células parietales. Las células ECL liberan histamina que también actúa en las células parietales. La acetilcolina (ACh), liberada de los nervios, es una agonista de las células ECL, las células principales y las parietales. No se han identificado en detalle otros agonistas específicos de las células parietales. La liberación de gastrina es regulada negativamente por la actividad luminal a través de la liberación de la somatostatina (SST) por las células D antrales. P, pepsinógeno, GRP, péptido liberador de gastrina; ACh, acetilcolina; ECL, semejantes a las células enterocromafines. (Adaptada con autorización de Barrett KE: *Gastronintestinal Physiology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2006.)

parietales y las principales también pueden ser estimuladas por la acetilcolina, la cual es liberada por las terminaciones nerviosas entéricas en el fondo gástrico.

Durante la fase cefálica de la secreción gástrica, la secreción es activada de modo predominante por los impulsos vagales que se originan en la región encefálica conocida como el complejo vagal dorsal, el cual coordina los impulsos provenientes de los centros superiores. Los impulsos vagales eferentes hacia el estómago liberan luego péptido liberador de gastrina y acetilcolina, iniciando con ello la función secretora. Sin embargo, antes que la comida entre en el estómago, hay algunos factores adicionales desencadenantes y, por tanto, es limitada la cantidad de secreción. Por otra parte, una vez ingerido el alimento, los componentes de la misma estimulan la liberación sustancial de gastrina y la presencia física de la comida también distiende el estómago y activa los receptores de la distensión, lo cual provoca un reflejo "vagovagal", así como uno local que intensifica más la secreción durante la fase gástrica. La presencia de comida amortigua la acidez gástrica, la cual serviría de señal inhibidora de la retroalimentación para interrumpir la secreción de ácido a través de la liberación de somatostatina, una hormona inhibidora tanto de las células G como de las células semejantes a las células enterocromafines, y de la secreción por las propias células parietales (fig. 25-6). Esto quizá constituye un mecanismo decisivo por el cual se termina la secreción gástrica después que el alimento se desplaza desde el estómago hasta el intestino delgado.

Las células parietales gástricas tienen un alto grado de especialización en su tarea de secretar ácido **(fig. 25-7)**. Las células están llenas de mitocondrias que suministran energía para impulsar la H^+, K^+-ATPasa apical, o bomba de protones, la cual desplaza los hidrogeniones fuera de la célula parietal, en contra de un gradiente de concentración de más de 1 millón de veces. En reposo, las bombas de protones están secuestradas dentro de la célula parietal en una serie de compartimientos de membrana, los cuales se conocen como tubulovesículas. Por otra parte, cuando la célula parietal comienza a secretar, estas vesículas se fusionan con las invaginaciones de la membrana apical, conocidas como canalículos, con amplificación sustancial del área de la membrana apical y

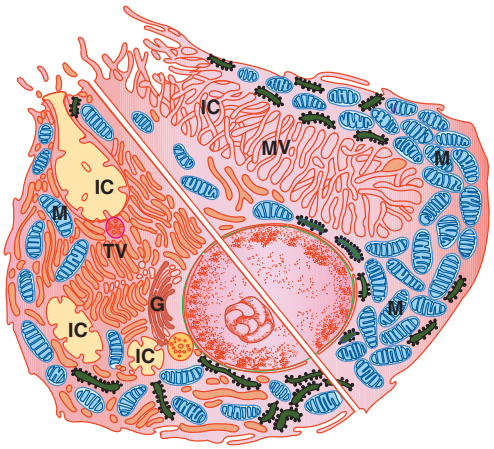


FIGURA 25-7 Esquema compuesto de una célula parietal que muestra el estado en reposo (abajo a la izquierda) y el estado activo (arriba a la derecha). La célula en reposo tiene canalículos intracelulares (IC), que desembocan en la membrana apical de la célula, y muchas estructuras tubulovesiculares (TV), en el citoplasma. Cuando la célula es activada, las estructuras tubulovesiculares se fusionan con la membrana celular y las microvellosidades (MV) se prolongan hacia los canalículos, de manera que aumenta de modo considerable el área de la membrana celular que entra en contacto con la luz gástrica. M, mitocondria; G, aparato de Golgi. (Reproducido con autorización de S.Schofield GC: Studies on the depletion and accumulation of microvilli and changes in the tubulovesicular compartment of mouse parietal cells in relation to gastric acid secretion. J CellBiol 1974; Nov;63(2Pt 1):364-382.)

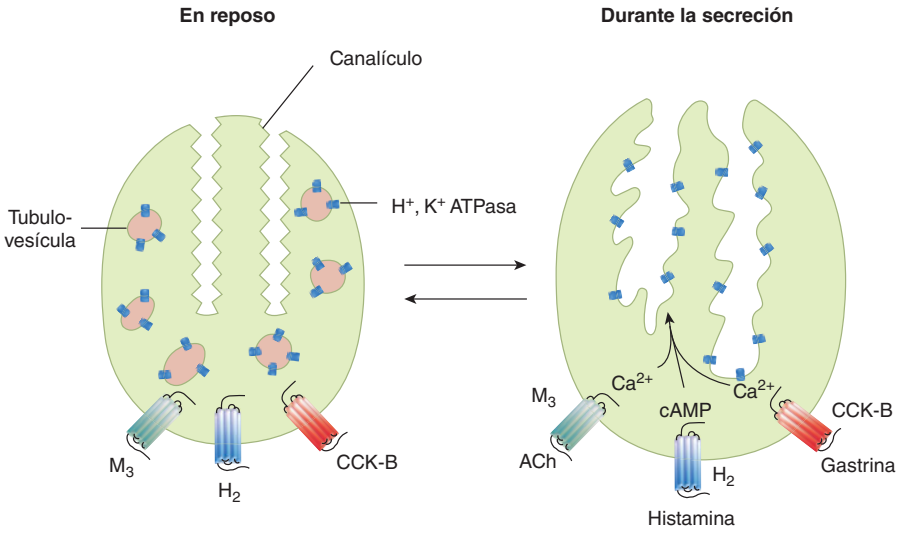


FIGURA 25-8 Receptores de la célula parietal y representación esquemática de los cambios morfológicos ilustrados en la figura 25-7. La amplificación del área de superficie apical se acompaña de una mayor densidad de moléculas de H^+, K^+-ATPasa en este lugar. Obsérvese que la acetilcolina (ACh) y la gastrina señalizan a través del calcio, en tanto la histamina señaliza a través del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). CCK-B, colecistocinina B. (Adaptado con autorización de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. New York, NY: Mc-Graw-Hill, 2006.)

con posicionamiento de las bombas de protones para comenzar la secreción de ácido (fig. 25-8). La membrana apical contiene conductos de potasio, que suministran los iones potasio que se intercambian con hidrogeniones, así como los conductos de cloro que proporcionan iones de cloro para la secreción de HCl (fig. 25-9). La generación de protones también se acompaña de la liberación de cantidades equivalentes de iones de bicarbonato hacia la circulación sanguínea que, como se verá, serán utilizados más tarde para neutralizar la acidez gástrica una vez efectuada su función (fig. 25-9).

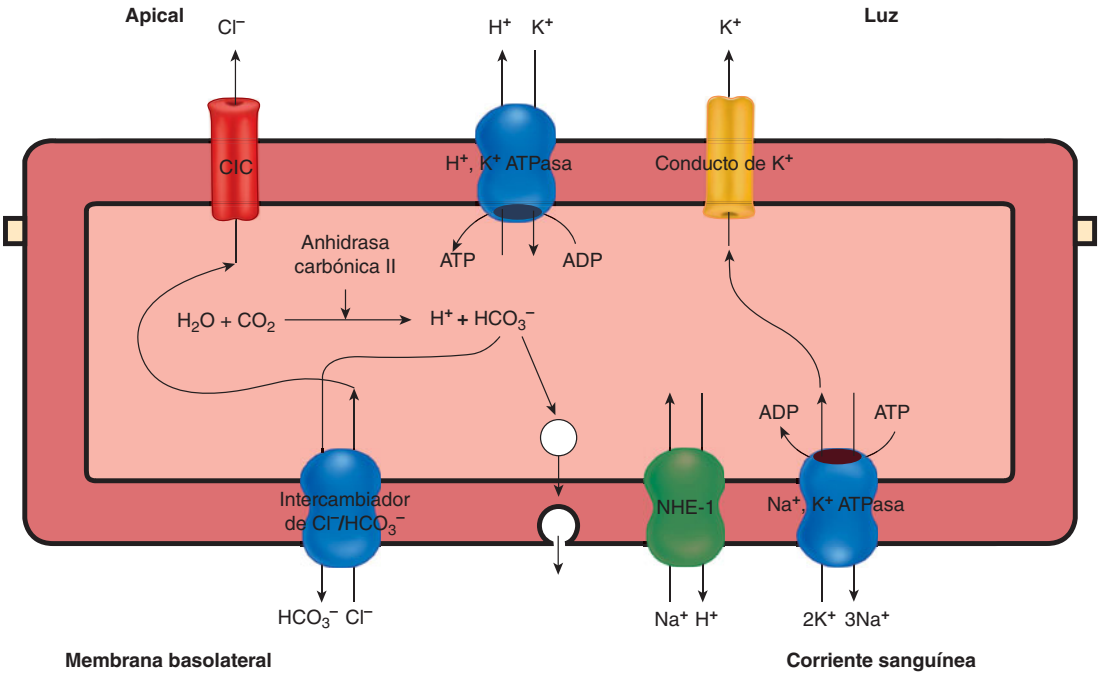


FIGURA 25-9 Proteínas de transporte iónico de las células parietales. Los protones son generados en el citoplasma por la acción de la anhidrasa carbónica II. Los iones de bicarbonato son impulsados desde el polo basolateral de la célula por fusión vesicular o por intervención de un intercambiador de cloruro/bicarbonato. NHE1, intercambiador de sodio e hidrógeno en la membrana basolateral, es considerado como un transportador de "actividad interna" que conserva el pH intracelular, durante el metabolismo celular en el estado no estimulado.

Cada uno de los tres agonistas de la célula parietal (gastrina, histamina y acetilcolina) se une a receptores diferentes en la membrana basolateral (fig. 25-8). La gastrina y la acetilcolina favorecen la secreción al elevar las concentraciones citosólicas de calcio libre, en tanto la histamina aumenta el 3′,5′-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular. El efecto neto de estos segundos mensajeros son el transporte y los cambios morfológicos ya descritos. Sin embargo, es importante tener presente que las dos vías diferentes para la activación son sinérgicas y tienen un efecto más que aditivo sobre las tasas de secreción, cuando están presentes de manera simultánea histamina más gastrina, o acetilcolina, o las tres. La importancia fisiológica de este sinergismo es la posibilidad de estimular altas tasas de secreción con cambios relativamente pequeños en la disponibilidad de cada uno de los estímulos. El sinergismo tiene importancia terapéutica en virtud de que la secreción puede inhibirse de manera notable mediante el bloqueo de la acción de solo uno de los factores desencadenantes (más a menudo el de la histamina, a través de los antagonistas de H_2, los cuales son fármacos ampliamente utilizados para tratar los efectos adversos de la secreción excesiva de ácido, como se observa en la enfermedad por reflujo gastroesofágico).

La secreción gástrica añade unos 2.5 L/día al contenido intestinal. Sin embargo, pese a su volumen sustancial y control delicado, las secreciones gástricas no son indispensables para la digestión y la absorción completa de una comida, con la excepción de la absorción de cobalamina. Esto ilustra una faceta importante de la fisiología digestiva, es decir, el hecho de que la capacidad de digestión y absorción notablemente superan las necesidades normales. Por otra parte, si se reduce por largo tiempo la secreción gástrica, los individuos pueden manifestar mayor susceptibilidad a las infecciones adquiridas por la vía oral.

SECRECIÓN PANCREÁTICA

El jugo pancreático contiene enzimas primordiales para la digestión **(cuadro 25-2)**. Su secreción es controlada en parte por un mecanismo reflejo y, parcialmente, por las hormonas gastrointestinales secretina y colecistocinina (CCK).

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

La porción del páncreas que secreta jugo pancreático es una glándula alveolar (acinar) compuesta parecida a las glándulas salivales. Los gránulos que contienen las enzimas digestivas (**gránulos de zimógeno**) se forman en la célula y son descargados por exocitosis (véase cap. 2) de los vértices de la célula hacia la luz de los conductos pancreáticos **(fig. 25-10)**. Los canalículos de los conductos pequeños confluyen en un solo conducto (conducto pancreático de Wirsung), el cual suele unirse al colédoco para formar la ampolla de Vater **(fig. 25-11)**. La ampolla desemboca en la papila duodenal y su orificio es envuelto por el esfínter de Oddi. Algunos individuos tienen un conducto pancreático accesorio (conducto de Santorini), el cual entra en una porción más proximal del duodeno.

COMPOSICIÓN DEL JUGO PANCREÁTICO

Este es alcalino **(cuadro 25-3)** y posee un elevado contenido de HCO_3^- (casi 113 mEq/L en comparación con 24 mEq/L en el plasma). Cada día se secretan alrededor de 1 500 ml de jugo pancreático. Los jugos biliares e intestinales también son neutros o alcalinos y estas tres secreciones neutralizan el ácido gástrico, con lo cual se incrementa el pH del contenido duodenal de 6.0 a 7.0. Para el tiempo en que el quimo llega al yeyuno, su pH es casi neutro, pero en escasas ocasiones el contenido intestinal es alcalino.

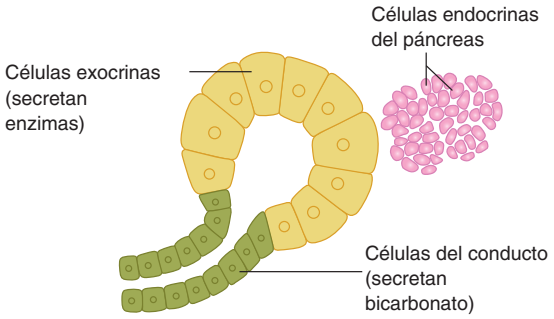


FIGURA 25-10 Estructura del páncreas. (Reproducido con autorización de Widmaier EP, Raff H, Strang KT: *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*, 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.)

El jugo pancreático contiene también diversas enzimas digestivas, pero muchas de ellas son liberadas en forma inactiva para ser activadas hasta que llegan al interior (luz) del intestino (véase cap. 26). Las enzimas son activadas después del desdoblamiento proteolítico por acción de la tripsina, que constituye en sí una proteasa pancreática liberada en la forma de un precursor inactivo (tripsinógeno). Es evidente el peligro potencial de la liberación de una pequeña cantidad de tripsina hacia el páncreas; la reacción en cadena resultante produciría enzimas activas que podrían digerir dicho órgano. Por tanto, no sorprende que el páncreas normalmente contenga un inhibidor de la tripsina.

Otra enzima activada por la tripsina es la fosfolipasa A_2. Esta enzima desdobla un ácido graso de la fosfatidilcolina, formando así

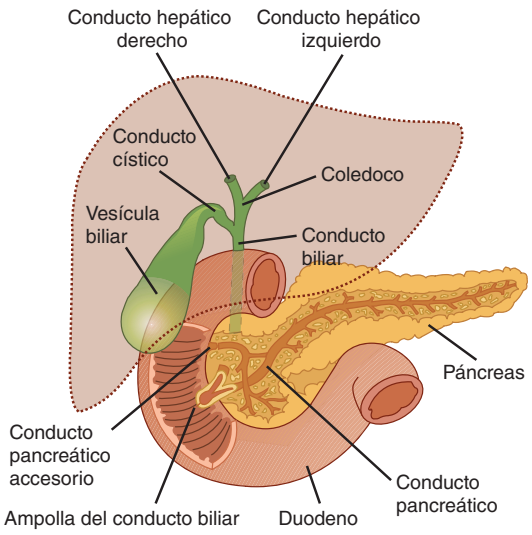


FIGURA 25-11 Conexiones de los conductos de la vesícula biliar, el hígado y el páncreas. (Adaptado con autorización de Bell GH, Emslie-Smith D, Paterson CR: *Textbook of Physiology and Biochemistry*, 9th ed. Churchill Livingstone, 1976.)

CUADRO 25-2 Principales enzimas digestivas[a]

Origen	Enzima	Activador	Sustrato	Función catalítica o productos
Glándulas salivales	Amilasa α salival	Cl^-	Almidón	Hidroliza los enlaces 1:4α producción de dextrinas α límite, maltotriosa y maltosa
Estómago	Pepsinas (pepsinógenos)	HCl	Proteínas y polipéptidos	Desdoblan enlaces peptídicos adyacentes a los aminoácidos aromáticos
	Lipasa gástrica		Triglicéridos	Ácidos grasos y glicerol
Páncreas exocrino	Tripsina (tripsinógeno)	Enteropeptidasa	Proteínas y polipéptidos	Desdobla enlaces peptídicos en el lado carboxilo de los aminoácidos básicos (arginina o lisina)
	Quimotripsinas (quimotripsinógenos)	Tripsina	Proteínas y polipéptidos	Desdobla enlaces peptídicos en el lado carboxilo de aminoácidos aromáticos
	Elastasa (proelastasa)	Tripsina	Elastinas, algunas otras proteínas	Desdobla enlaces en el lado carboxilo de aminoácidos alifáticos
	Carboxipeptidasa A (procarboxipeptidasa A)	Tripsina	Proteínas y polipéptidos	Desdobla aminoácidos carboxilo-terminal que tienen cadenas laterales alifáticas aromáticas o ramificadas
	Carboxipeptidasa B (procarboxipeptidasa B)	Tripsina	Proteínas y polipéptidos	Desdobla aminoácidos carboxilo-terminal que tienen cadenas laterales básicas
	Colipasa (procolipasa)	Tripsina	Gotitas de grasa	Liga la lipasa pancreática a las gotitas de aceite en presencia de los ácidos biliares
	Lipasa pancreática	…	Triglicéridos	Monoglicéridos y ácidos grasos
	Éster de colesterol hidrolasa	…	Ésteres de colesteril	Colesterol
	Amilasa α pancreática	Cl^-	Almidón	Igual que la amilasa α salival
	Ribonucleasa	…	RNA	Nucleótidos
	Desoxirribonucleasa	…	DNA	Nucleótidos
	Fosfolipasa A_2 (pro-fosfolipasa A^2)	Tripsina	Fosfolípidos	Ácidos grasos y lisofosfolípidos
Mucosa intestinal	Enteropeptidasa	…	Tripsinógeno	Tripsina
	Aminopeptidasas	…	Polipéptidos	Desdoblan aminoácidos aminoterminales de péptidos
	Carboxipeptidasas	…	Polipéptidos	Desdobla aminoácido carboxilo-terminal de péptido
	Endopeptidasas	…	Polipéptidos	Desdobla entre residuos en la porción media de péptidos
	Dipeptidasas	…	Dipéptidos	Dos aminoácidos
	Maltasa	…	Maltosa, maltotriosa	Glucosa
	Lactasa	…	Lactosa	Galactosa y glucosa
	Sacarasa[b]	…	Sacarosa; también maltotriosa y maltosa	Fructosa y glucosa
	Isomaltasa[b]	…	Dextrinas α límte, maltosa, maltotriosa	Glucosa
			Maltotriosa	
	Nucleasa y enzimas afines	…	Ácidos nucleicos	Pentosas y bases de purina y pirimidina
Citoplasma de células de la mucosa	Peptidasas diversas	…	Dipéptidos, tripéptidos y tetrapéptidos	Aminoácidos

[a]Las proenzimas correspondientes, donde es pertinente, se muestran entre paréntesis

[b]Sacarasa e isomaltasa son subunidades separadas de una sola proteína.

CUADRO 25-3 Composición del jugo pancreático humano normal

Cationes: Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} (pH de aproximadamente 8.0)
Aniones: HCO_3^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-}
Enzimas digestivas (cuadro 25-12; 95% de la proteína en el jugo)
Otras proteínas

lisofosfatidilcolina la cual puede lesionar las membranas celulares. Se ha propuesto una hipótesis, en la cual la **pancreatitis aguda,** una enfermedad grave y a veces letal, la fosfolipasa A_2 es activada prematuramente en los conductos pancreáticos, con la formación de lisofosfatidilcolina a partir de fosfatidilcolina que es un componente normal de la bilis. Esto produce la destrucción del tejido pancreático y la necrosis del tejido adiposo circundante.

En situaciones normales, pequeñas cantidades de enzimas digestivas pancreáticas se filtran hacia la circulación, pero en la pancreatitis aguda, se elevan de modo notable. Por tanto, la valoración de la concentración plasmática de amilasa o de lipasa es útil para el diagnóstico de la enfermedad.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE JUGO PANCREÁTICO

La secreción del jugo pancreático está sujeta principalmente a control hormonal. La secretina actúa sobre los conductos pancreáticos y produce una secreción copiosa de un jugo pancreático muy alcalino, el cual es rico en HCO_3^- y deficiente en enzimas. El efecto en las células de los conductos se debe a un incremento en el cAMP intracelular. La secretina también estimula la secreción de bilis. La colecistocinina (CCK) actúa sobre las células acinares y causa la liberación de gránulos de zimógeno y la producción de jugo pancreático rico en enzimas, pero con volumen reducido. Su efecto es mediado por la fosfolipasa C (véase cap. 2).

En la **figura 25-12** se muestra la respuesta a la secretina intravenosa. Obsérvese que conforme aumenta el volumen de secreción pancreática, desciende su concentración de cloro y se incrementa su concentración de HCO_3^-. Aunque este último es secretado en los conductos pequeños, se resorbe en los conductos grandes en intercambio por cloro **(fig. 25-13)**. La magnitud del intercambio es inversamente proporcional a la tasa de flujo.

Al igual que la CCK, la acetilcolina actúa sobre las células acinares a través de la fosfolipasa C y produce la descarga de gránulos de zimógeno, en tanto la estimulación de los vagos genera secreción de una pequeña cantidad de jugo pancreático rico en enzimas. Se dispone de pruebas indicativas de una secreción refleja condicionada, mediada por fibras vagales, para la secreción de jugo pancreático en respuesta a estímulos visuales u olfativos.

SECRECIÓN BILIAR

Una secreción adicional importante para la función digestiva, la bilis, se origina en el hígado. Los ácidos biliares que contiene son importantes para digerir y absorber los lípidos. Además, la bilis sirve como vehículo mediante el cual el organismo elimina los productos terminales liposolubles del metabolismo, así como los xenobióticos

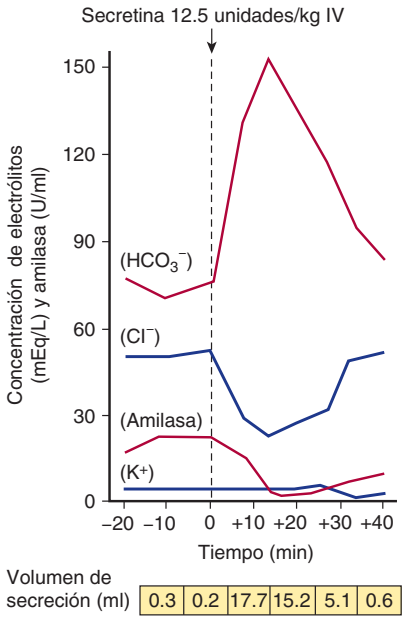


FIGURA 25-12 Efecto de una sola dosis de secretina sobre la composición y el volumen del jugo pancreático en seres humanos. Se destacan los cambios recíprocos en las concentraciones de cloruro y bicarbonato después de la introducción de secretina en goteo endovenoso. La disminución de la concentración de amilasa refleja la dilución conforme aumenta el volumen de jugo pancreático.

liposolubles. La bilis es la única vía por la cual el organismo puede deshacerse del colesterol (sea en su forma natural o tras su conversión en ácidos biliares). En el capítulo presente y el siguiente se insiste en la importancia de la bilis como líquido digestivo. En el capítulo 28, se presenta un análisis más general de las funciones transportadoras y metabólicas del hígado.

Bilis

Se encuentra constituida por ácidos biliares, pigmentos biliares y otras sustancias disueltas en una solución electrolítica alcalina semejante al jugo pancreático. Cada día se secretan alrededor de 500 ml. Algunos de los componentes de la bilis se reabsorben en el intestino y luego son excretados de nuevo por el hígado (**circulación enterohepática**).

Los glucurónidos de los **pigmentos biliares,** bilirrubina y biliverdina, confieren el color amarillo dorado a la bilis. En el capítulo 28, se describe con detalle la formación de estos productos de desintegración de la hemoglobina.

Al considerar a la bilis como una secreción que interviene en la digestión, destacan los **ácidos biliares** que constituyen sus elementos más importantes. El organismo los sintetiza a partir del colesterol y los secreta en la bilis conjugados con glicina o taurina, un derivado de la cisteína. En la **figura 25-14**, se enuncian los cuatro ácidos biliares principales que se encuentran en el ser humano. De manera semejante a la vitamina D, el colesterol, diversas hormonas esteroideas y los glucósidos digitálicos, los ácidos biliares contienen el núcleo esteroideo (véase cap. 20). Los dos principales ácidos biliares (primarios), los cuales se forman en el hígado, corresponden al

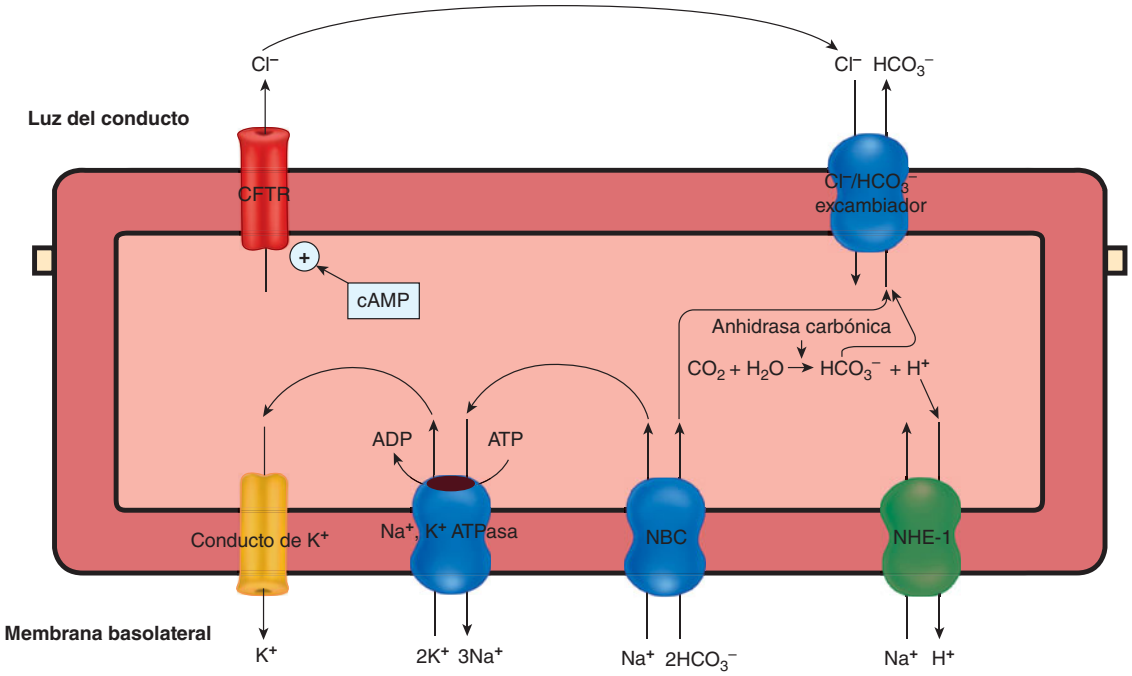
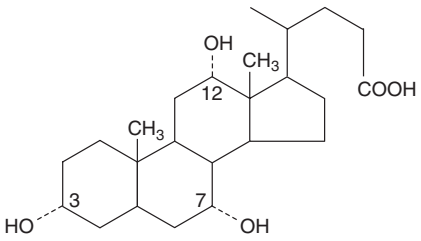


FIGURA 25-13 **Vías de transporte iónico presentes en las células de los conductillos pancreáticos.** CFTR, regulador de conductancia transmembrana en la fibrosis quística; NHE-1, intercambiador-1 de sodio/hidrógeno; NBC, cotransportador de sodio-bicarbonato.

ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico. En el colon, las bacterias convierten ácido cólico en ácido desoxicólico y, el ácido quenodesoxicólico, en ácido litocólico. Además, se forman pequeñas cantidades de ácido ursodesoxicólico a partir del ácido quenodesoxicólico. El ácido ursodesoxicólico es un tautómero de ácido quenodesoxicólico en la posición 7. Dada su formación por acción bacteriana, los ácidos desoxicólico, litocólico y ursodesoxicólico se denominan ácidos biliares secundarios.

Las sales biliares realizan varias acciones importantes: reducen la tensión superficial y, junto con los fosfolípidos y los monoglicéridos, intervienen en la emulsificación de los lípidos como preparación para su digestión y absorción en el intestino delgado (véase cap. 26). Las sales biliares son **anfipáticas,** es decir, tienen dominios hidrófilos e hidrófobos; una superficie de la molécula es hidrófila porque el enlace peptídico polar y los grupos carboxilo e hidroxilo se encuentran en la superficie; en tanto, la otra superficie es hidrófoba. Como consecuencia, las sales biliares tienden a formar discos cilíndricos denominados **micelas** (fig. 25-15). Las porciones hidrófilas de las sales biliares están dirigidas hacia fuera y, las partes hidrófobas, hacia dentro. Por encima de una determinada concentración, denominada la **concentración micelar crítica,** todas las sales biliares añadidas a una solución forman micelas. Noventa a noventa y cinco por ciento de las sales biliares se absorbe en el intestino delgado. Los ácidos biliares, una vez desconjugados, se absorben por medio de difusión no iónica, pero muchos son absorbidos en sus formas conjugadas, en el íleon terminal (fig. 25-16) por un sistema de cotransporte extraordinariamente eficiente de sodio-sales biliares (ABST; *bilesalt cotransport system*), cuya actividad es impulsada de modo secundario por la baja concentración de sodio intracelular establecida por la ATPasa de sodio y potasio basolateral. Cinco a 10% restante de las sales biliares entra en el colon y es convertido en sales de ácido desoxicólico y ácido litocólico. El litocolato es relativamente insoluble y se excreta principalmente en las heces; solo 1% se absorbe. Sin embargo, el desoxicolato sí se absorbe.

Las sales biliares absorbidas son transportadas de nuevo al hígado en la vena porta y vuelven a excretarse en la bilis (circulación enterohepática) (fig. 25-16). Aquellas que se eliminan en las heces, son restituidas por la síntesis hepática; la tasa normal de síntesis de sales biliares es de 0.2 a 0.4 g/día. El fondo común total de sales biliares de aproximadamente 3.5 g se recicla de manera repetida a



Ácido cólico

	Grupo en la posición			Porcentaje en la bilis humana
	3	7	12	
Ácido cólico	OH	OH	OH	50
Ácido quenodesoxicólico	OH	OH	H	30
Ácido desoxicólico	OH	H	OH	15
Ácido litocólico	OH	H	H	5

FIGURA 25-14 **Ácidos biliares humanos.** Los números en la fórmula del ácido cólico indican las posiciones en el anillo esteroideo.

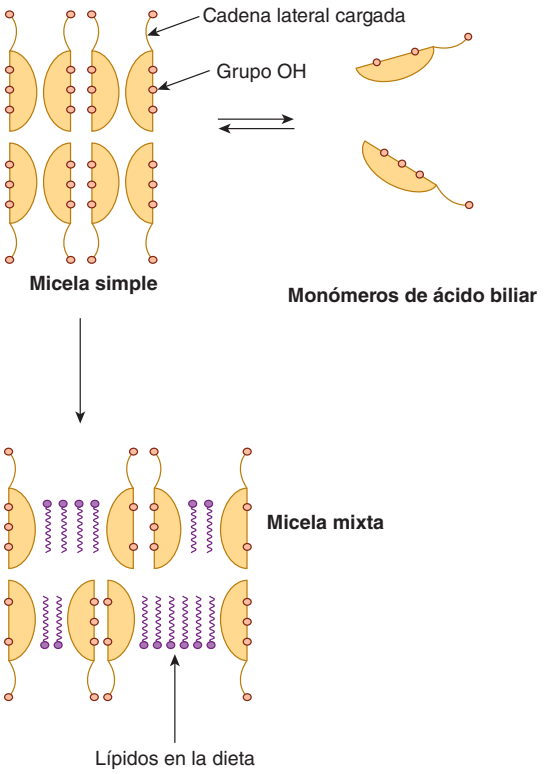


FIGURA 25-15 Formas físicas adoptadas por los ácidos biliares en solución. Se muestran las micelas en corte transversal y de hecho se considera que son de forma cilíndrica. Las micelas mixtas de ácidos biliares presentes en la bilis hepática también incorporan colesterol y fosfatidilcolina. (Adaptado con autorización de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2006.)

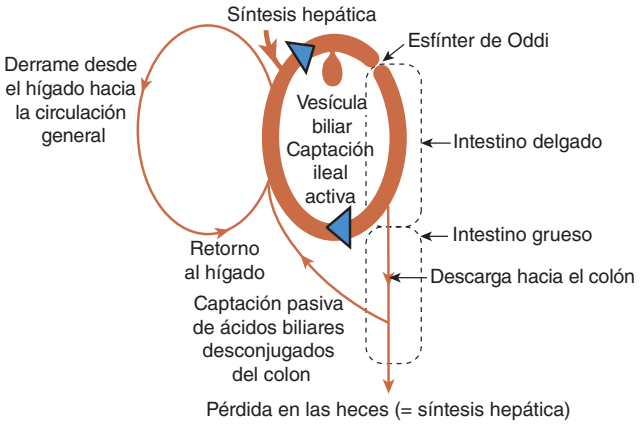


FIGURA 25-16 Aspectos cuantitativos de la circulación de los ácidos biliares. La mayor parte del fondo común de ácidos biliares circula entre el intestino delgado y el hígado. Una minoría de dicho fondo se encuentra en la circulación general (debido a la captación hepática incompleta desde la sangre portal) o se libera hacia el colon y se pierde en las heces. La pérdida fecal debe ser equivalente a la síntesis hepática de ácidos biliares en estado de equilibrio. (Adaptado con autorización de Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2006.)

través de la circulación enterohepática; se ha calculado que todo el fondo común se recicla dos veces por comida y de seis a ocho veces por día.

TRANSPORTE INTESTINAL DE LÍQUIDOS Y ELECTRÓLITOS

El intestino en sí proporciona un ambiente líquido en el cual pueden ocurrir los procesos de digestión y absorción. Luego, cuando se ha acumulado la comida, el líquido utilizado durante la digestión y la absorción es reabsorbido a través del epitelio con el propósito de evitar la deshidratación. El agua se desplaza de manera pasiva hacia dentro y hacia fuera de la luz gastrointestinal, impulsada por gradientes electroquímicos establecidos por el transporte activo de iones y otros solutos. En el periodo subsiguiente a una comida, gran parte de la reabsorción de líquido es impulsada por el transporte acoplado de nutrientes, como glucosa, con iones sodio. En el periodo de tiempo que transcurre entre el consumo de los alimentos, los mecanismos de absorción se centran exclusivamente en torno a los electrólitos. En los dos casos, los flujos de líquido secretado en gran parte son impulsados por el transporte activo de iones de cloruro hacia la luz, aunque en general todavía predomina la absorción.

En el cuadro 25-4 se resume el equilibrio global de agua en el tubo digestivo. Cada día se presenta a los intestinos alrededor de 2000 ml de líquido ingerido más 7000 ml de secreciones de la mucosa del tubo digestivo y de las glándulas que desembocan en el mismo. Noventa y nueve por ciento de este líquido se reabsorbe y hay una pérdida diaria de este de solo 200 ml en las heces.

En el intestino delgado, el transporte activo secundario de sodio es importante para lograr la absorción de glucosa, algunos aminoácidos y otras sustancias, como los ácidos biliares (véase antes). Por lo contrario, la presencia de glucosa en la luz intestinal facilita la reabsorción de sodio. En el periodo interdigestivo, cuando no hay nutrientes en la luz intestinal, se absorben sodio y cloruro de

CUADRO 25-4 Recambio diario de agua (ml) en el tubo digestivo

Ingerida		2000
Secreciones endógenas		7000
Glándulas salivales	1500	
Estómago	2500	
Bilis	500	
Páncreas	1500	
Intestino	+1000	
	7000	
Ingresos totales		9000
Reabsorbida		8800
Yeyuno	5500	
Íleon	2000	
Colon	+1300	
	8800	
Balance en las heces		200

Datos de Moore EW: *Physiology of Intestinal Water and Electrolyte Absorption*. American Gastroenterological Association, 1976.

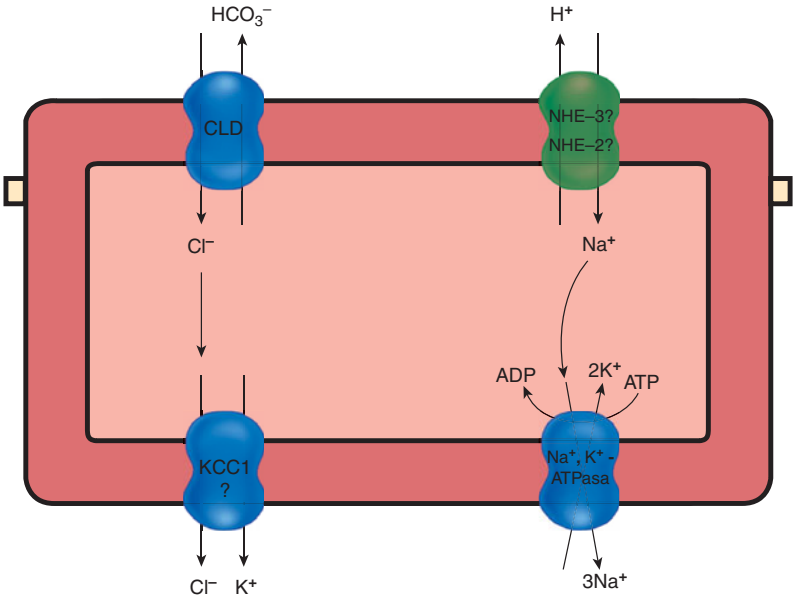


FIGURA 25-17 Absorción electroneutra de NaCl en el intestino delgado y el colon. NaCl penetra por la membrana apical por medio de la actividad acoplada de los intercambiadores de sodio/hidrógeno (NHE), y de cloruro/bicarbonato (CLD). Un supuesto cotransportador de potasio/cloruro (KCC1) en la membrana basolateral permite la salida de cloruro, en tanto que el sodio es expulsado por intervención de la Na^+, K^+, ATPasa.

manera conjunta desde la luz, mediante la actividad acoplada de un intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE) y de un intercambiador de cloruro-bicarbonato en la membrana apical, en un llamado mecanismo electroneutral (fig. 25-17). Luego le sigue el agua para mantener un equilibrio osmótico. Es más, en el colon, se expresa un mecanismo electrógeno adicional para la absorción de sodio, sobre todo en el colon distal. En este mecanismo, el sodio entra por la membrana apical a través de un conducto epitelial de sodio (ENaC) que es idéntico al expresado en el túbulo distal del riñón (fig. 25-18). Esto refuerza la propiedad del colon para deshidratar las heces y asegura que el organismo pierda solo una pequeña porción de la carga de líquido que se utiliza diariamente para la digestión y la absorción de las comidas. Luego de una dieta baja en sal, el incremento de la expresión del conducto epitelial de sodio en respuesta a la aldosterona, aumenta la habilidad para recuperar el sodio de las heces.

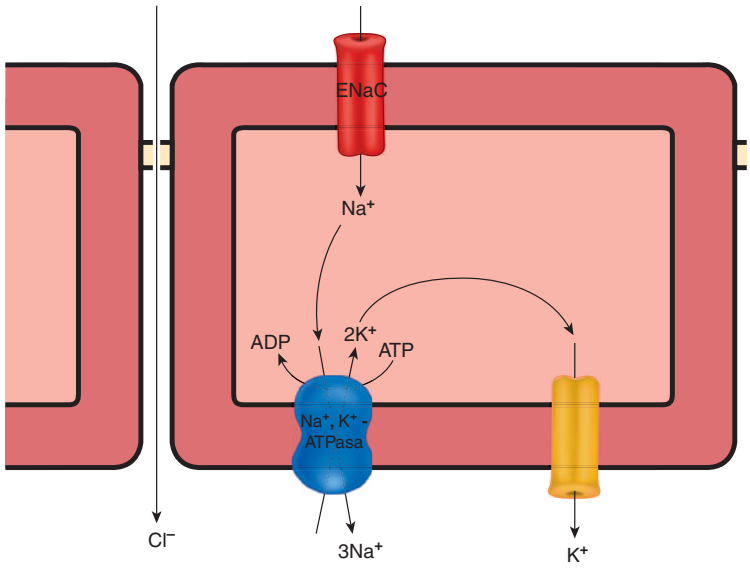


FIGURA 25-18 Absorción electrogénica de sodio en el colon. El sodio penetra en la célula epitelial por intervención de los conductos de sodio epiteliales apicales (ENaC) y sale por intervención de la Na^+, K^+ ATPasa.

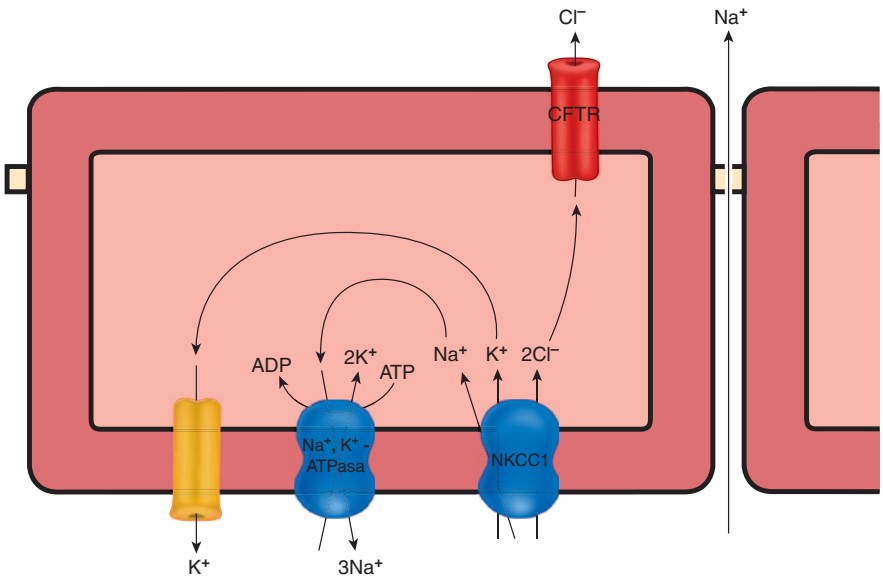


FIGURA 25-19 Secreción de cloruro al intestino delgado y al colon. La captación de cloruro se realiza por medio del cotransportador 2 de cloruro/sodio/potasio, NKCC1. El cloruro es expulsado por intervención del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), y también posiblemente por acción de otros conductos de cloruro que no se señalan en la figura.

Pese al predominio de los mecanismos de absorción, la secreción ocurre de manera constante en todo el intestino delgado y el colon para ajustar la fluidez local de contenido intestinal según sea necesario para la mezcla, la difusión y el desplazamiento del alimento y sus residuos, a todo lo largo del tubo digestivo. El cloruro normalmente entra en los enterocitos desde el líquido intersticial a través de cotransportadores de Na^+-K^+-$2Cl^-$ presentes en sus membranas basolaterales **(fig. 25-19)** y el cloruro es secretado luego hacia la luz intestinal a través de los conductos regulados por diversas proteínas cinasas. El conducto del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), el cual está alterado en la fibrosis quística, es más importante desde el punto de vista cuantitativo y es activado por la proteína cinasa A y, por tanto, por el cAMP **(recuadro clínico 25-2)**.

El agua se desplaza hacia dentro o hacia fuera del intestino hasta que la presión osmótica del contenido intestinal iguala la del plasma. La osmolalidad del contenido duodenal puede ser hipertónica o hipotónica, lo cual depende de la comida ingerida, pero para el tiempo en que el alimento ingresa al yeyuno, su osmolalidad es parecida a la del plasma. Esta osmolalidad se conserva en el resto del intestino delgado; las partículas osmóticamente activas producidas por la digestión son retiradas mediante absorción y el agua es desplazada pasivamente fuera del intestino a través del gradiente osmótico generado de esta manera. En el colon, el ion sodio es bombeado fuera y el agua se desplaza de manera pasiva con el mismo, de nuevo mediante el gradiente osmótico. Los **catárticos salinos,** como el sulfato de magnesio, son sales que se absorben de modo deficiente y retienen su equivalente osmótico de agua en el intestino, lo cual eleva el volumen intestinal y, como consecuencia, con un efecto laxante.

Parte del ion potasio es secretado hacia la luz intestinal, sobre todo como un componente del moco. Los conductos del ion potasio se hallan en la membrana luminal y también en la basolateral de los enterocitos y el colon; de esta manera, se secreta potasio hacia el colon. Además, este ion se desplaza pasivamente a través de su gradiente electroquímico. La acumulación de ion potasio en el colon es neutralizada parcialmente por la bomba H^+-K^+ATPasa que opera en la membrana luminal de las células del colon distal, con el consiguiente transporte activo de iones potasio hacia las células. No obstante, la pérdida de líquidos ileales y colónicos en la diarrea crónica puede causar hipopotasemia grave. Cuando el aporte alimentario de potasio es elevado por un periodo prolongado, aumenta la secreción de aldosterona y una mayor cantidad de este elemento entra a la luz colónica. Esto se debe en parte a la aparición de más bombas de Na^+-K^+ATPasa en las membranas basolaterales de las células, con el aumento del potasio intracelular y la difusión de este a través de las membranas luminales de las células.

REGULACIÓN DEL TUBO DIGESTIVO

Las diversas funciones del tubo digestivo, que comprenden secreción, digestión y absorción (véase cap. 26) y motilidad (véase cap. 27) deben ser controladas de una manera integrada para asegurar una absorción eficiente de los nutrientes después de una comida. Se conocen tres modalidades principales para la regulación del sistema digestivo; estas operan de una manera complementaria y aseguran la función apropiada. En primer lugar, la regulación **endocrina** es mediada por la liberación de hormonas en respuesta al consumo de comida. Estas hormonas son transportadas a través de la circulación sanguínea y modifican la actividad de un segmento distante del tubo digestivo, un órgano que drena hacia el mismo (p. ej., el páncreas), o ambos. En segundo lugar, algunos mediadores similares no son tan estables para permanecer en la circulación sanguínea, pero en cambio modifican la función de las células en la zona local donde son

RECUADRO CLÍNICO 25-2

Cólera

El cólera es una enfermedad diarreica secretora grave que a menudo se presenta en epidemias vinculadas con desastres naturales en donde no existen las condiciones sanitarias adecuadas. Al igual que otras enfermedades diarreicas secretoras originadas por bacterias y virus, el cólera produce una morbimortalidad importante, sobre todo en los jóvenes y en los países en vías de desarrollo. La concentración de cAMP en las células del epitelio intestinal aumenta en el cólera. El bacilo del cólera se mantiene en la luz intestinal, pero genera una toxina que se une a los receptores de ganglиósido GM-1 en la membrana apical de las células del epitelio intestinal; esto permite que parte de la subunidad A (péptido A^1) de la toxina ingrese a la célula. El péptido A^1 fija difosfato de adenosina de ribosa a la subunidad α de $G5_s$, con lo cual inhibe su actividad de GTPasa (véase cap. 2). Por tanto, la proteína G activada de manera inespecífica produce la estimulación prolongada de la adenilil ciclasa y un notable aumento en la concentración intracelular de cAMP. Además del incremento de la secreción de cloruros, la función del NHE, transportador de sodio-protón, está reducida, disminuyendo con ello la absorción de cloruro de sodio. El incremento resultante en los electrólitos y el agua del contenido intestinal produce la diarrea. Sin embargo, no son afectadas la bomba de Na^+-K^+ ATPasa ni el cotransportador de Na^+/glucosa, de manera que la reabsorción acoplada de glucosa de iones sodio no se altera a causa del defecto.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Las medidas contra el cólera son más bien de sostén, porque al final la infección desaparecerá, aunque en ocasiones se usan antibióticos. La estrategia terapéutica más importante es la reposición de grandes volúmenes de líquidos, junto con electrólitos, perdidos por las heces, para evitar la deshidratación. El volumen de heces diario puede ser incluso de 20 litros. Cuando se dispone de abastos estériles, es posible reponer por vía endovenosa y cómoda líquidos y electrólitos. Sin embargo, a menudo es imposible en casos de una epidemia. En vez de ello, con la actividad persistente de un cotransportador de sodio/glucosa se cuenta con una base fisiológica para la reposición de sodio y agua perdidos, y para ello habrá que administrar por vía oral soluciones que contengan cloruro de sodio y glucosa. También son útiles en el tratamiento de la diarrea, cereales que contienen carbohidratos a los que se agregan sal de mesa. La solución de rehidratación oral, una mezcla preparada a base de azúcar y sal de mesa que se disuelve en agua, es un remedio sencillo que ha aminorado en forma impresionante la mortalidad en las epidemias de cólera y otros cuadros diarreicos en países en desarrollo.

liberados, de una manera **paracrina.** Por último, el sistema intestinal está dotado de extensas conexiones nerviosas. Estas comprenden las conexiones con el sistema nervioso central (**inervación extrínseca**), pero también la actividad de un **sistema nervioso entérico** en gran parte autónomo formado por neuronas tanto sensitivas como secretoras motoras. El sistema nervioso entérico integra los impulsos centrales que van al intestino, pero también pueden regular de manera independiente la función intestinal en respuesta a cambios en el ambiente luminal. En algunos casos, la misma sustancia puede mediar el control por vías endocrinas, paracrinas y neurocrinas (p. ej., véase adelante CCK).

HORMONAS PARACRINAS

Los polipéptidos biológicamente activos secretados por las células nerviosas y glandulares en la mucosa funcionan de una manera paracrina, pero también entran en la circulación. La valoración de sus concentraciones sanguíneas después de una comida ha esclarecido las funciones que desempeñan estas **hormonas gastrointestinales** en la regulación de la secreción y la motilidad del sistema digestivo.

Cuando se administran altas dosis de hormonas, sus acciones se superponen. Sin embargo, sus efectos fisiológicos al parecer son relativamente discretos. Con base en la similitud estructural y, en cierto grado, en la semejanza de la función, las hormonas clave se clasifican en una de dos familias: la familia de la gastrina, cuyos principales miembros son la gastrina y la CCK; y la familia de la secretina, cuyos principales miembros son secretina, glucagon, péptido intestinal vasoactivo (VIP, de hecho un neurotransmisor o compuesto neurocrino) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP, también conocido como péptido insulinotropo dependiente de glucosa). También hay otras hormonas que no se clasifican fácilmente en estas familias.

CÉLULAS ENTEROENDOCRINAS

Se han identificado más de 15 tipos de **células enteroendocrinas** secretoras de hormonas en la mucosa del estómago, el intestino delgado y el colon. Muchas de estas secretan solo una hormona y se identifican con letras (células G, células S, y otras). Algunas más sintetizan serotonina o histamina y se denominan **células semejantes a las células enterocromafines(ECL),** respectivamente.

GASTRINA

La gastrina es elaborada por las células G en la porción antral de la mucosa gástrica (fig. 25-20). Dichas células tienen forma de matraz, con una base amplia, la cual contiene muchos gránulos de gastrina, y un vértice estrecho que llega a la superficie mucosa. Las microvellosidades se proyectan desde el extremo apical hasta la luz. Los receptores que median las respuestas de gastrina a los cambios en el contenido gástrico están presentes en las microvellosidades. Otras células del tubo digestivo secretoras de hormonas tienen características morfológicas similares. La precursora de la gastrina, la preprogastrina, es segmentada en fragmentos de diversos tamaños.

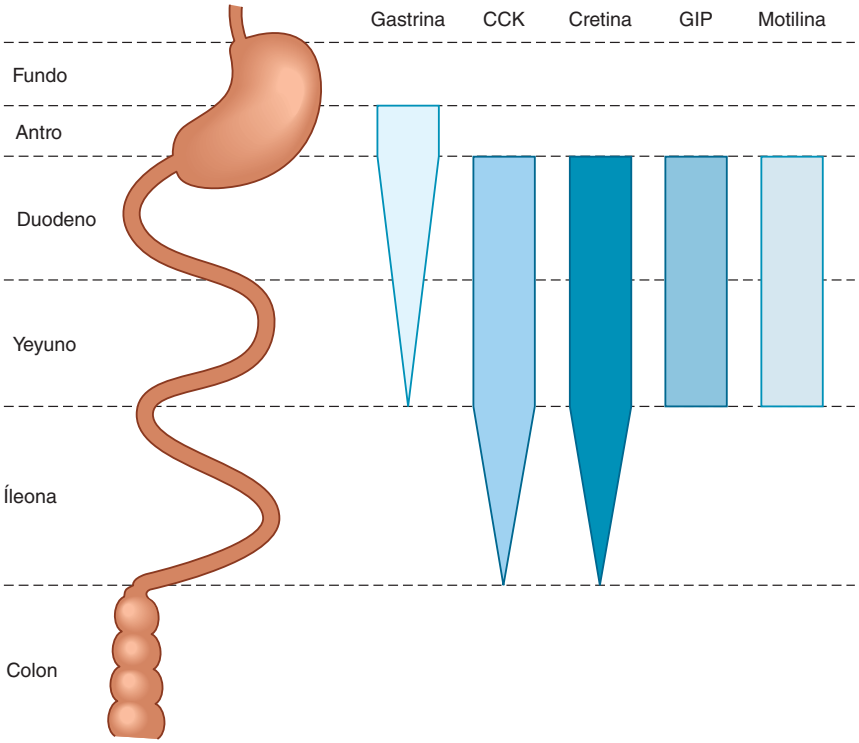


FIGURA 25-20 Lugares de producción de cinco hormonas gastrointestinales en todo el tubo digestivo. La amplitud de las barras refleja la abundancia relativa en cada lugar. CCK, colecistocinina; GIP, péptido inhibidor gástrico.

Tres fragmentos principales contienen residuos de 34, 17 y 14 aminoácidos. Todos poseen la misma configuración carboxilo-terminal (cuadro 25-5). A estas formas también se les conoce como gastrinas G34, G17 y G14, respectivamente. Otra modalidad es el tetrapéptido carboxilo-terminal y también hay una forma de gran tamaño que se extiende en el amino terminal y contiene más de 45 residuos de aminoácidos. Una forma de modificación es la sulfatación de la tirosina que es el sexto aminoácido a partir del extremo carboxilo-terminal. En sangre y tejidos, se hallan cantidades más o menos iguales de formas no sulfatadas y sulfatadas, y estas son igualmente activas. Otro derivado es la amidación de la fenilalanina,en el carboxilo terminal, que posiblemente mejora la estabilidad de péptidos en el plasma al tornarlos resistentes a las carboxipeptidasas.

Existen algunas diferencias en la actividad de los diversos componentes y las proporciones de estos también difieren en los diferentes tejidos en los cuales se encuentra la gastrina. Esto sugiere que distintas formas se ajustan a diferentes acciones. Sin embargo, lo único que se puede concluir por el momento es que la G17 es la principal modalidad en lo que se refiere a la secreción de ácido gástrico. El tetrapéptido carboxilo-terminal tiene todas las actividades de la gastrina, pero solo 10% de la fuerza de la G17.

La vida media plasmática de la G14 y la G17 es de 2 a 3 min respectivamente, mientras que la de la G34 es de 15 min. Las gastrinas son inactivadas principalmente en el riñón y el intestino delgado.

A dosis altas, la gastrina lleva a cabo varias actividades, pero sus principales acciones fisiológicas son la estimulación de la secreción de ácido gástrico y de pepsina, así como la estimulación del crecimiento de la mucosa del estómago, del intestino delgado y del colon (**acción trófica**). La secreción de gastrina es afectada por el contenido gástrico, la frecuencia de estimulación vagal y factores presentes en la circulación sanguínea (cuadro 25-6). La atropina no inhibe la respuesta de la gastrina a una comida de prueba en seres humanos, debido a que el transmisor secretado por las fibras vagales posganglionares que inervan a las células G es el péptido liberador de gastrina (véase adelante) más que la acetilcolina. La secreción de gastrina también aumenta por la presencia de los productos de la digestión de las proteínas en el estómago, sobre todo los aminoácidos, los cuales tienen una acción directa sobre las células G. La fenilalanina y el triptófano son muy eficaces. La gastrina actúa a través de un receptor (CCK-B), que está relacionado con el receptor primario (CCK-A) para la CCK (véase adelante); ello refleja, posiblemente, la semejanza estructural de las dos hormonas y puede resultar en el traslape de algunas acciones sobretodo si aparecen cantidades excesivas de una u otra hormonas (por ejemplo como en el caso de un tumor secretor de gastrina, o un gastrinoma).

El ácido que se encuentra en el antro inhibe la secreción de gastrina, en parte por un efecto directo sobre las células G y en parte por la liberación de somatostatina, un inhibidor relativamente potente de la secreción de gastrina. El efecto del ácido es la base de un circuito de retroalimentación negativa, el cual regula la secreción de gastrina. El aumento de la secreción de la hormona incrementa la secreción de ácido, pero después este último, mediante un mecanismo de retroalimentación, impide una mayor secreción de gastrina. En trastornos, como la anemia perniciosa, en la cual están lesionadas las células gástricas secretoras de ácido, ocurre un aumento crónico de la secreción de gastrina.

CUADRO 25-5 Estructuras de algunos de los polipéptidos hormonalmente activos secretados por la célula en el sistema digestivo humano[a]

Familia de las gastrinas		Familia de la secretina GIP				Otros polipéptidos			
CCK 39	**Gastrina 34**	**GIP**	**Glucagon**	**Secretina**	**VIP**	**Motilina**	**Sustancia P**	**GRP**	**Guanilina**
Tyr		Tyr	His	His	His	Phe	Arg	Val	Pro
Ile		Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Pro	Pro	Asn
Gln		Glu	Gln	Asp	Asp	Pro	Lys	Leu	Thr
Gln		Gly	Gly	Gly	Ala	Ile	Pro	Pro	Cys
Ala		Thr	Thr	Thr	Val	Phe	Gln	Ala	Glu
Arg	(pyro)Glu	Phe	Phe	Phe	Phe	Thr	Gln	Gly	Ile
Lys	Leu	Ile	Thr	Thr	Thr	Tyr	Phe	Gly	Cys
→									
Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Asp	Gly	Phe	Gly	Ala
Pro	Pro	Asp	Asp	Glu	Asn	Glu	Gly	Thr	Tyr
Ser	Gln	Tyr	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Leu	Val	Ala
Gly	Gly	Ser	Ser	Ser	Thr	Gln	Met-NH_2	Leu	Ala
Arg	Pro	Ile	Lys	Arg	Arg	Arg		Thr	Cys
Met	Pro	Ala	Tyr	Leu	Leu	Met		Lys	Thr
Ser	His	Met	Leu	Arg	Arg	Gln		Met	Gly
Ile	Leu	Asp	Asp	Glu	Lys	Glu		Tyr	Cys
Val	Val	Lys	Ser	Gly	Gln	Lys		Pro	
Lys	Ala	Ile	Arg	Ala	Met	Glu		Arg	
Asn	Asp	His	Arg	Arg	Ala	Arg		Gly	
Leu	Pro	Gln	Ala	Leu	Val	Asn		Asn	
Gln	Ser	Gln	Gln	Gln	Lys	Lys		His	
Asn	Lys	Asp	Asp	Arg	Lys	Gly		Trp	
Leu	Lys	Phe	Phe	Leu	Tyr	Gln		Ala	
	→								
Asp	Gln	Val	Val	Leu	Leu			Val	
Pro	Gly	Asn	Gln	Gln	Asn			Gly	
Ser	Pro	Trp	Trp	Gly	Ser			His	
	→								
His	Trp	Leu	Leu	Leu	Ile			Leu	
Arg	Leu	Leu	Met	Val-NH_2	Leu			Met-NH_2	
→									
Ile	Glu	Ala	Asn		Asn-NH_2				
Ser	Glu	Glu	Thr						
Asp	Glu	Lys							
Arg	Glu	Gly							
→									
Asp	Glu	Lys							
Tys	Ala	Lys							
Met	Tys	Asn							
Gly	Gly	Asp							
→	→								
Trp	Trp	Trp							
Met	Met	Lys							
Asp	Asp	His							
Phe-NH_2	Phe-NH_2	Asn							
		Ile							
		Thr							
		Gln							

[a]Los residuos de aminoácidos homólogos están encerrados por las líneas que generalmente cruzan de un polipéptido a otro. Las flechas indican los puntos de desdoblamiento para formar variantes más pequeñas. Tys, sulfato de tirosina. Todas las gastrinas se encuentran en formas no sulfatadas (gastrina I) y sulfatada (gastrina II). La glicentina, un miembro adicional de la familia de la secretina, es un compuesto relacionado con el glucagon que tiene una extensión de C-terminal. CCK, colecistocinina; GIS, péptido inhibidor gástrico; VIP, péptido intestinal vasoactivo; Phe, fenilalanina; His, histidina; Ser, serina; Val, valina; Leu, leucina; Glu, glutamina; Asn, asparagina; Gln, glicina; Cys, cisteína; Ala, alanina; Thy, tirosina.

CUADRO 25-6 Estímulos que afectan la secreción de gastrina

Estímulos que aumentan la secreción de gastrina
Luminales
Péptidos y aminoácidos
Distensión
Nerviosos
Aumento de la descarga vagal a través del GRP
Presentes en sangre
Calcio
Adrenalina
Estímulos que inhiben la secreción de gastrina
Luminales
Ácido
Somatostatina
Presentes en sangre
Secretina, GIP, VIP, glucagon, calcitonina

COLECISTOCININA

La colecistocinina (CCK) es secretada por las células I de la mucosa de la porción alta del intestino delgado. Lleva a cabo muchas acciones en el tubo digestivo, pero la más importante al parecer es la estimulación de la secreción de enzimas pancreáticas, la contracción de la vesícula biliar (actividad por la cual recibe su nombre) y la relajación del esfínter de Oddi, que permite el flujo de bilis y jugo pancreático hacia la luz intestinal.

Al igual que la gastrina, la CCK es producida a partir de un precursor más largo. La preprocolecistocinina es procesada en muchos fragmentos. Una CCK de gran tamaño contiene 58 residuos de aminoácido (CCK 58). Además, hay péptidos de CCK de 39 residuos de aminoácido (CCK 39) y de 33 residuos de aminoácido (CCK 33), varias formas con 12 (CCK 12) o un poco más residuos de aminoácidos y una modalidad que posee 8 residuos de aminoácido (CCK 8). Todas estas formas tienen los mismos cinco aminoácidos en el extremo carboxilo-terminal que la gastrina (cuadro 25-5). El tetrapéptido carboxilo-terminal (CCK 4) también existe en los tejidos. El carboxilo-terminal es amidado y la tirosina, la cual es el séptimo residuo de aminoácido del carboxilo-terminal, es sulfatada. A diferencia de la gastrina, no se ha encontrado la forma no sulfatada de la CCK en los tejidos. La vida media plasmática de la CCK es de casi 5 min, pero se sabe poco sobre su metabolismo.

Además de su secreción por las células I en el intestino alto, la CCK se encuentra en nervios, íleon distal y colon. También se halla en las neuronas cerebrales, sobre todo la corteza cerebral, así como en los nervios de muchas partes del organismo (véase cap. 7). En el cerebro, tal vez intervenga en la regulación de la ingestión de alimento y al parecer se relaciona con la aparición de ansiedad y analgesia.

Además de las acciones primarias, la CCK aumenta la actividad de la secretina al producir secreción de un jugo pancreático alcalino. También inhibe el vaciamiento gástrico, ejerce un efecto trófico sobre el páncreas, incrementa la síntesis de enterocinasa y puede aumentar la motilidad del intestino delgado y el colon. Hay algunas pruebas indicativas de que, junto con la secretina, eleva la contracción del esfínter pilórico, lo cual evita el reflujo del contenido duodenal hacia el estómago. Se han identificado dos receptores de CCK. Los receptores de CCK-A están ubicados principalmente en la periferia, en tanto los receptores de CCK-A y CCK-B (gastrina) se encuentran en el cerebro. Los dos activan la fosfolipasa C, causando mayor producción de trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG) (véase cap. 2).

La secreción de CCK aumenta por el contacto de la mucosa intestinal con los productos de la digestión, sobre todo los péptidos y los aminoácidos, así como por la presencia de ácidos grasos que contienen más de 10 átomos de carbono en el duodeno. Asimismo, hay dos factores proteínicos que activan la secreción de CCK, conocidos como el péptido liberador de colecistocinina y el péptido monitor, los cuales se derivan de la mucosa intestinal y el páncreas, respectivamente. Puesto que los jugos biliar y pancreático que entran en el duodeno en respuesta a la CCK intensifican la digestión de proteínas y lípidos, y los productos de esta digestión estimulan de modo adicional la secreción de CCK, opera una especie de retroalimentación positiva en el control de la secreción de esta hormona. Sin embargo, la retroalimentación positiva se termina cuando los productos de la digestión se desplazan a las porciones más bajas del tubo digestivo, y también porque el péptido liberador de colecistocinina y el péptido monitor son desintegrados por enzimas proteolíticas una vez que estas ya no se utilizan para la digestión de las proteínas alimentarias.

SECRETINA

La secretina ocupa una posición singular en la historia de la fisiología. En 1902, Bayliss y Starling demostraron por primera vez que el efecto excitador de la estimulación duodenal sobre la secreción pancreática se debía a un factor presente en la circulación sanguínea. Su investigación llevó a la identificación de la primera hormona, la secretina. También señalaron que muchas sustancias químicas podrían ser secretadas por las células en el organismo y pasar a la circulación para afectar órganos localizados a determinada distancia. Starling introdujo el término **hormona** para clasificar estos "mensajeros químicos". La endocrinología moderna es la prueba de lo acertado de esta hipótesis.

La secretina es secretada por las células S, las cuales están situadas en la parte profunda de las glándulas de la mucosa de la porción superior del intestino delgado. La estructura de la secretina (cuadro 25-5) es diferente a la de la CCK y de la gastrina, pero muy similar a la del GIP, glucagon, y VIP. Solo se ha aislado una forma de secretina y los fragmentos de la molécula puestos a prueba hasta el momento son inactivos. Su vida media plasmática es de unos 5 min, pero es poco lo que se sabe sobre su metabolismo.

La secretina aumenta la secreción de bicarbonato por las células de los conductos pancreáticos y biliares. Por consiguiente, genera un líquido pancreático acuoso y alcalino. Su acción sobre las células del conducto pancreático es mediada a través del cAMP. También aumenta la acción de la CCK para producir la secreción pancreática de enzimas digestivas; disminuye la secreción de ácido gástrico y puede causar la contracción del esfínter pilórico.

La secreción de secretina aumenta por los productos de la digestión de las proteínas y gracias al ácido que baña la mucosa de la

parte alta del intestino delgado. La liberación de secretina por ácido es otro ejemplo del control por retroalimentación: la secretina hace que el jugo pancreático alcalino fluya hacia el duodeno, con neutralización del ácido del estómago e inhibición de la secreción adicional de la hormona.

PÉPTIDO INHIBIDOR GÁSTRICO (GIP)

Este contiene 42 residuos de aminoácido y es elaborado por las células K en la mucosa del duodeno y el yeyuno. Su secreción es estimulada por la glucosa y los lípidos presentes en el duodeno, y puesto que en dosis altas impide la secreción y la motilidad del estómago, se denomina péptido inhibidor gástrico. Sin embargo, hoy en día, en apariencia no posee una actividad inhibidora gástrica importante cuando se utiliza en cantidades pequeñas equiparables a las observadas después de una comida. En tanto, se observó que el GIP, la secretina y el glucagon muestran este efecto, pero dicho péptido es el único de estos que estimula la secreción de insulina cuando se administra a dosis generadoras de concentraciones sanguíneas equiparables a las producidas por la glucosa oral. Por este motivo, a menudo se le denomina **polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa.** El GLP-1 (7-36) derivado del glucagon (véase cap. 24) también estimula la secreción de insulina y se considera más potente, en este sentido, comparado con el GIP. Por tanto, es posible que también sea una hormona estimuladora de linfocitos B del tubo digestivo.

En la **figura 25-21** se resume la acción integrada de gastrina, CCK, secretina y GIP en la facilitación de la digestión y la utilización de los nutrientes absorbidos.

PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP)

Este contiene 28 residuos de aminoácido (cuadro 25-5). Se encuentra en nervios del tubo digestivo y, por tanto, en sí no constituye una hormona, pese a sus similitudes con la secretina. El péptido intestinal vasoactivo se encuentra en la sangre, en la cual tiene una vida media de unos 2 min. En el intestino, estimula de modo notable la secreción intestinal de electrólitos y, por tanto, de agua. Otras de sus acciones comprenden la relajación del músculo liso intestinal, incluidos los esfínteres; la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, y la inhibición de la secreción de ácido gástrico. También se encuentra en cerebro y en muchos nervios autonómicos (véase cap. 7), donde suele hallarse en las mismas neuronas que la acetilcolina. Potencia la acción de esta última en las glándulas salivales. Sin embargo, el péptido intestinal vasoactivo y la acetilcolina no coexisten en neuronas que inervan otras partes del tubo digestivo. Se han descrito los tumores secretores de péptido intestinal vasoactivo (VIPomas) en los pacientes con diarrea grave.

MOTILINA

La motilina es un polipéptido de 22 residuos de aminoácidos que es liberado por las células enterocromafines y las células Mo en el estómago, el intestino delgado y el colon. Actúa sobre los receptores acoplados a la proteína G en las neuronas entéricas del duodeno y el colon y su inyección produce contracciones del músculo liso de estómago e intestinos entre las comidas (véase cap. 27).

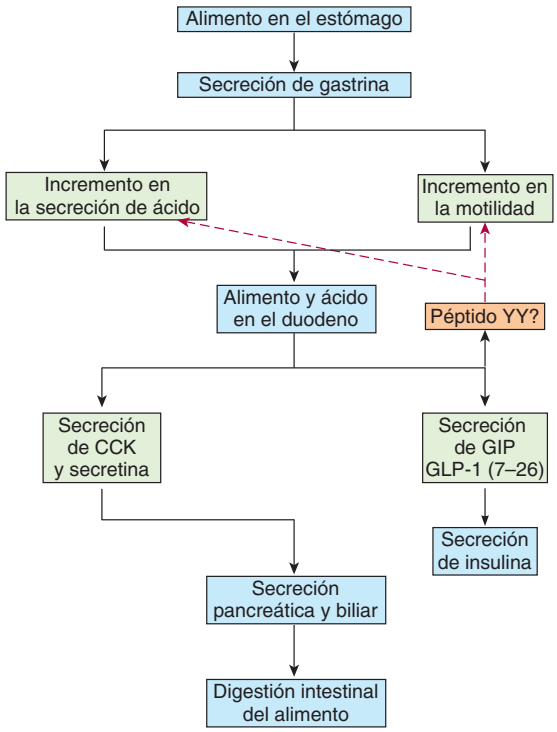


FIGURA 25-21 Acción integrada de las hormonas gastrointestinales en la regulación de la digestión y la utilización de nutrientes absorbidos. Las líneas discontinuas indican inhibición. No se ha establecido la identidad exacta del factor o los factores hormonales del intestino que impiden la secreción de ácido gástrico y la motilidad, pero puede ser el péptido YY. CCK, colecistocinina; GIP, péptido inhibidor gástrico; GLP, polipéptido glucagonoide.

SOMATOSTATINA

Esta hormona inhibidora de la hormona del crecimiento que originalmente se aisló en el hipotálamo, es secretada como una sustancia paracrina por las células D de los islotes pancreáticos (véase cap. 24) y por las células D similares en la mucosa del tubo digestivo. En los tejidos se le encuentra de dos formas, como somatostatina 14 y como somatostatina 28, y las dos son secretadas. La somatostatina inhibe la secreción de gastrina, VIP, GIP, secretina y motilina. Su secreción es estimulada por el ácido presente en la luz y probablemente funciona de una manera paracrina al mediar la inhibición de la secreción de gastrina generada por ácido. También inhibe la secreción exocrina pancreática, la liberación de ácido gástrico y la motilidad; la contracción de la vesícula biliar, así como la absorción de glucosa, aminoácidos y triglicéridos.

OTROS PÉPTIDOS GASTROINTESTINALES

Péptido YY

En el capítulo 24, se describe la estructura del péptido YY. Este también inhibe la secreción de ácido gástrico y la motilidad y es un buen candidato para ser el péptido inhibidor gástrico (fig. 25-21). Su liberación por el yeyuno es estimulada por los lípidos.

Otros

La **grelina** es secretada principalmente por el estómago y al parecer desempeña una función importante en el control central de la ingestión de alimento (véase cap. 26). También estimula la secreción de hormona del crecimiento por su acción directa sobre los receptores en la hipófisis (véase cap. 18).

La **sustancia P** (cuadro 25-5) se encuentra en las células endocrinas y nerviosas del tubo digestivo y puede entrar en la circulación sanguínea. Aumenta la motilidad del intestino delgado. El neurotransmisor **péptido liberador de gastrina (GRP)** contiene 27 residuos de aminoácido y los 10 residuos de aminoácido en su extremo carboxilo-terminal son casi idénticos a los de la **bombesina** de los anfibios. Se presenta en las terminaciones del nervio vago que terminan en las células G y es el neurotransmisor generador de los incrementos de la secreción de gastrina mediados por el vago. El **glucagon** proveniente del tubo digestivo puede intervenir (por lo menos en parte) en la hiperglucemia observada después de una pancreatectomía.

La **guanilina** es un polipéptido digestivo gastrointestinal que se une a la guanililciclasa. Está constituido por 15 residuos de aminoácidos (cuadro 25-5) y es secretado por las células de la mucosa intestinal. La estimulación de dicha ciclasa aumenta la concentración de 3′,5′-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) intracelular y este, a su vez, produce mayor secreción de cloruros hacia la luz intestinal. La guanilina al parecer posee acción paracrina predominante y es elaborada en las células ubicadas desde el píloro hasta el recto. En un ejemplo interesante de mimetismo molecular, la enterotoxina termoestable de algunas cepas de *E. Coli* productoras de diarrea, tiene una estructura muy similar a la guanilina y activa los receptores de guanilina en el intestino. Tales receptores también se hallan en riñones, hígado y sistema reproductor de la mujer; la guanilina quizá posea un efecto endocrino en la regulación del desplazamiento de líquido en estos tejidos y, sobre todo, para integrar las acciones del intestino y los riñones.

SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO

Dos redes principales de fibras nerviosas son intrínsecas al tubo digestivo: el **plexo mioentérico** (plexo de Auerbach), situado entre la capa externa de músculo longitudinal y la media de músculo circular, y el **plexo submucoso** (plexo de Meissner), ubicado entre la capa circular media y la mucosa (fig. 25-1). En conjunto, estas neuronas constituyen el **sistema nervioso entérico.** El sistema contiene unas 100 millones de neuronas sensitivas, interneuronas y motoneuronas en el ser humano, tantas como se encuentran en toda la médula espinal, y el sistema probablemente se visualiza mejor como una parte desplazada del sistema nervioso central (SNC) que se ocupa de la regulación de la función digestiva. A veces al sistema nervioso entérico se le conoce como "pequeño cerebro". Está conectado con el sistema nervioso central mediante fibras parasimpáticas y simpáticas, pero puede funcionar de manera autónoma sin estas conexiones (véase adelante). El plexo mientérico inerva las capas de músculo liso longitudinal y circular, y se ocupa principalmente del control motor, en tanto el plexo submucoso inerva el epitelio glandular, las células endocrinas intestinales y los vasos sanguíneos de la submucosa e interviene principalmente en el control de la secreción intestinal. Los neurotransmisores en el sistema son la acetilcolina, las aminas noradrenalina y serotonina, el ácido aminobutírico γ (GABA), la purina trifosfato de adenosina (ATP), los gases óxido nítrico (NO) y monóxido de carbono (CO) y muchos diferentes péptidos y polipéptidos. Algunos de tales péptidos generan una acción paracrina y algunos ingresan al torrente circulatorio, convirtiéndose en hormonas. No es de sorprender que la mayoría de ellos también se encuentren en el cerebro.

INERVACIÓN EXTRÍNSECA

El intestino recibe una inervación extrínseca doble del sistema nervioso autónomo con acción colinérgica parasimpática, la cual por lo general aumenta la actividad del músculo liso intestinal y reduce la actividad noradrenérgica simpática a la vez que produce la contracción de los esfínteres. Las fibras parasimpáticas preganglionares constan de unas 2 000 eferentes vagales y otras eferentes en los nervios sacros. Casi siempre terminan en células nerviosas colinérgicas de los plexos mientérico y submucoso. Las fibras simpáticas son posganglionares, pero muchas de ellas concluyen su trayecto en neuronas colinérgicas posganglionares, donde la noradrenalina que secretan inhibe la secreción de acetilcolina al activar los receptores presinápticos α_2. En apariencia, otras fibras simpáticas terminan directamente en las células de músculo liso intestinal. En el capítulo 5, se describen las propiedades eléctricas del músculo liso intestinal. Se conocen otras fibras que inervan los vasos sanguíneos, y que producen vasoconstricción. Al parecer los vasos sanguíneos intestinales están provistos de una inervación doble: tienen una inervación noradrenérgica extrínseca y otra intrínseca de las fibras del sistema nervioso entérico. El VIP y el óxido nítrico son algunos de los mediadores en la inervación intrínseca que al parecer, entre otras funciones, son los encargados del incremento del flujo sanguíneo local (**hiperemia**) que acompaña a la digestión de alimentos. No se ha dilucidado si los vasos sanguíneos poseen inervación colinérgica adicional.

SISTEMA INMUNITARIO GASTROINTESTINAL (MUCOSO)

El sistema inmunitario de la mucosa se mencionó en el capítulo 3, pero también se revisará en este apartado, porque la continuidad del interior del intestino con el entorno externo, hace que el sistema gastrointestinal constituya una puerta importante para la penetración de infecciones. De forma similar, el intestino se beneficia de las interacciones entre un conjunto complejo de bacterias comensales (no patógenas) que desempeñan funciones metabólicas beneficiosas y también incrementan la resistencia a los patógenos. Ante esta estimulación microbiana constante no cabe la sorpresa de que el intestino de los mamíferos haya terminado por ser un conjunto especializado de mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos para diferenciar elementos útiles, de los inútiles. Por tal razón, la mucosa intestinal contiene más linfocitos que los que están en la circulación sanguínea y también un gran número de células de inflamación que están situadas para defender inmediatamente a la mucosa en caso de transgresión de las defensas epiteliales. Es posible que las células inmunitarias y sus productos también intervengan decisivamente en

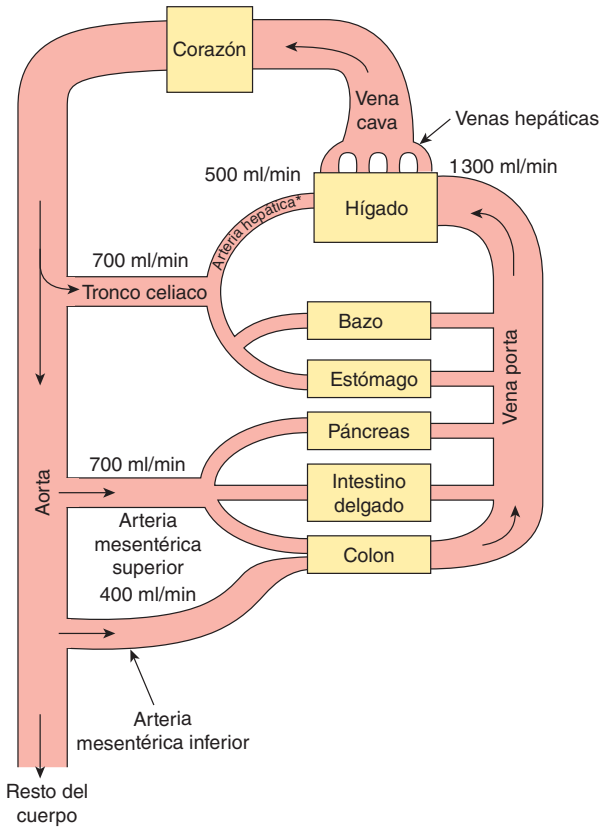


FIGURA 25-22 Esquema de la circulación esplácnica en estado de ayuno. Obsérvese que incluso durante este último, el hígado recibe la mayor parte de su riego a través de la vena porta.

la función fisiológica del epitelio, las células endocrinas, nervios y músculo liso, en particular en tiempos de infección y si se perpetúan las respuestas inmunitarias apropiadas como las enteropatías inflamatorias (véase cap. 3).

CIRCULACIÓN GASTROINTESTINAL (ESPLÁCNICA)

Un comentario final y general que debe hacerse sobre el sistema digestivo, tiene que ver con las características circulatorias singulares de este. El flujo sanguíneo a estómago, intestinos, páncreas e hígado está dispuesto en una serie de circuitos paralelos y toda la sangre de intestinos y páncreas drena a través de la vena porta hacia el hígado (fig. 25-22). La sangre de intestinos, páncreas y bazo drena a través de la vena porta hepática hacia el hígado y desde este órgano, a través de las venas hepáticas, hasta la vena cava inferior. Vísceras e hígado reciben alrededor de 30% del gasto cardiaco a través del tronco celíaco y las arterias mesentéricas superior e inferior. El órgano hepático recibe alrededor de 1 300 ml/min de la vena porta y 500 ml/min de la arteria hepática durante el ayuno, en tanto el riego portal aumenta todavía más después de las comidas.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El sistema digestivo se desarrolló como una vía de acceso para permitir la absorción controlada de nutrientes en los organismos multicelulares. Tiene una continuidad funcional con el medio externo.
- Las secreciones digestivas sirven para modificar químicamente los componentes de las comidas (en particular, las macromoléculas) de manera que sus componentes puedan absorberse a través del epitelio. Los elementos constitutivos de los alimentos están sujetos a la acción secuencial de la saliva, el jugo gástrico, el jugo pancreático y la bilis, los cuales contienen enzimas, iones, agua y otros compuestos especializados.
- El intestino y los órganos que drenan hacia este generan unos 8 L de líquido al día, que se añaden al agua consumida con los alimentos y las bebidas. La mayor parte de este líquido se reabsorbe, dejando solo alrededor de 200 ml que se pierden en las heces. La secreción y la absorción de líquido dependen del transporte epitelial activo de iones o nutrientes o ambos.
- Las funciones del sistema digestivo son reguladas de manera integrada por mecanismos endocrinos, paracrinos y neurocrinos. Las hormonas y los factores paracrinos son liberados por células enteroendocrinas en respuesta a señales que coinciden con la ingestión de las comidas.
- El sistema nervioso entérico transmite la información desde el sistema nervioso central hasta el tubo digestivo, pero también a menudo puede activar las respuestas programadas de la secreción y la motilidad de una manera autónoma.
- El intestino alberga un extenso sistema inmunitario de la mucosa que regula respuestas a microbiotas complejos que normalmente viven en su interior, y que también defiende al organismo de la invasión de patógenos.
- El intestino tiene una circulación inusual, ya que la mayor parte de su flujo venoso de salida no regresa directamente al corazón, sino más bien es dirigido al principio al hígado a través de la vena porta.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. El agua se absorbe en yeyuno, íleon y colon y se excreta en las heces. Señale en orden descendente la cantidad de agua absorbida o excretada en los siguientes elementos:
   A. colon, yeyuno, íleon, heces
   B. heces, colon, íleon, yeyuno
   C. yeyuno, íleon, colon, heces
   D. colon, íleon, yeyuno, íleon
   E. heces, yeyuno, íleon, colon.
2. Después de un desastre natural en Haití, surgió un brote de cólera en personas desplazadas que vivían en tiendas para acampar. Los sujetos afectados presentaron graves síntomas diarréicos. ¿Cuál de los siguientes sistemas de transporte intestinal pudo ser el afectado en esta enfermedad infecciosa?
   A. Aumento en el cotransporte de sodio-potasio en el intestino delgado
   B. Secreción aumentada de potasio en el colon
   C. Disminución en la absorción de potasio en las criptas de Lieberkühn
   D. Aumento en la absorción de sodio en el intestino delgado
   E. Aumento en la secreción de cloruro hacia la luz intestinal.

3. Un varón de 50 años acudió a su médico y le señaló que tenía dolor epigástrico intenso, pirosis frecuentes y pérdida de 9.5 kg de peso en los últimos seis meses. El paciente refirió a su médico no haber presentado alivio alguno con antagonistas de los receptores H_2. El paciente fue referido a un gastroenterólogo y mediante una endoscopia gastroduodenal se identificaron erosiones y úlceras en la porción proximal del duodeno y una mayor producción de ácido gástrico con el sujeto en ayunas. El paciente muy probablemente tiene un tumor que secreta: ¿cuál de las hormonas siguientes?
   A. Secretina
   B. Somatostatina
   C. Motilina
   D. Gastrina
   E. Colecistocina.
4. ¿Cuál de los siguientes tiene el pH más alto?
   A. Jugo gástrico
   B. Contenido de la luz colónica
   C. Jugo pancreático
   D. Saliva
   E. Contenido de las glándulas intestinales.
5. A una mujer de 60 años se le realizó pancreatectomía total, por la presencia de una neoplasia. De los resultados siguientes: ¿cuál alteración *no* se esperaría encontrar después de que se recuperara de la cirugía?
   A. Esteatorrea
   B. Hiperglucemia
   C. Acidosis metabólica
   D. Incremento de peso
   E. Menor absorción de aminoácidos.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Baron TH, Morgan DE: Current concepts: Acute necrotizing pancreatitis. N Engl J Med 1999;340:1412.

Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology,* 2nd ed. McGraw-Hill, 2014.

Bengmark S: Econutrition and health maintenance—A new concept to prevent GI inflammation, ulceration, and sepsis. Clin Nutr 1996;15:1.

Chong L, Marx J (editors): Lipids in the limelight. Science 2001;294:1861.

Go VLW, *et al.*: *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*, 2nd ed. Raven Press, 1993.

Hersey SJ, Sachs G: Gastric acid secretion. Physiol Rev 1995;75:155.

Hofmann AF: Bile acids: The good, the bad, and the ugly. News Physiol Sci 1999;14:24.

Hunt RH, Tytgat GN (editors): *Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure.* Kluwer Academic, 2000.

Itoh Z: Motilin and clinical application. Peptides 1997;18:593.

Johnston DE, Kaplan MM: Pathogenesis and treatment of gallstones. N Engl J Med 1993;328:412.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: Mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 2002;82:245.

Lamberts SWJ, *et al.*: Octreotide. N Engl J Med 1996;334:246.

Lewis JH (editor): *A Pharmacological Approach to Gastrointestinal Disorders.* Williams & Wilkins, 1994.

Meier PJ, Stieger B: Molecular mechanisms of bile formation. News Physiol Sci 2000;15:89.

Montecucco C, Rappuoli R: Living dangerously: How *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:457.

Nakazato M: Guanylin family: New intestinal peptides regulating electrolyte and water homeostasis. J Gastroenterol 2001;36:219.

Rabon EC, Reuben MA: The mechanism and structure of the gastric H^+, K^+-ATPase. Annu Rev Physiol 1990;52:321.

Sachs G, Zeng N, Prinz C: Pathophysiology of isolated gastric endocrine cells. Annu Rev Physiol 1997;59:234.

Sellin JH: SCFAs: The enigma of weak electrolyte transport in the colon. News Physiol Sci 1999;14:58.

Specian RD, Oliver MG: Functional biology of intestinal goblet cells. Am J Med 1991;260:C183.

Topping DL, Clifton PM: Short-chain fatty acids and human colonic function: Select resistant starch and nonstarch polysaccharides. Physiol Rev 2001;81:1031.

Trauner M, Meier PJ, Boyer JL: Molecular mechanisms of cholestasis. N Engl J Med 1998;339:1217.

Walsh JH (editor): *Gastrin.* Raven Press, 1993.

Williams JA, Blevins GT Jr: Cholecystokinin and regulation of pancreatic acinar cell function. Physiol Rev 1993;73:701.

Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1999;340:1888.

Wright EM: The intestinal Na^+/glucose cotransporter. Annu Rev Physiol 1993;55:575.

Young JA, van Lennep EW: *The Morphology of Salivary Glands.* Academic Press, 1978.

Zoetendal EG, *et al.*: Molecular ecological analysis of the gastrointestinal microbiota: A review. J Nutr 2004;134:465.

CAPÍTULO 26

Digestión, absorción y principios nutricionales

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Comprender de qué manera los nutrientes llegan al organismo y los procesos químicos necesarios para convertirlos en compuestos apropiados para su absorción.
- Enumerar los principales carbohidratos de la dieta y definir los procesos que tienen lugar en la luz y en el borde en cepillo del intestino para producir monosacáridos absorbibles lo mismo que los mecanismos de transporte que permiten la absorción de estas moléculas hidrófilas.
- Comprender el proceso de absorción de las proteínas y los aspectos en los cuales se puede comparar con el de los carbohidratos.
- Definir los procesos de digestión y absorción de los lípidos, la función de los ácidos biliares para solubilizar los productos de la lipólisis y las consecuencias de la absorción deficiente de las grasas.
- Identificar la fuente y las funciones de los ácidos grasos de cadena corta en el colon.
- Describir los mecanismos de la absorción de las vitaminas y los minerales.
- Comprender los principios básicos del metabolismo energético y la nutrición.

INTRODUCCIÓN

El tubo digestivo es la vía de entrada a través de la cual los nutrientes, las vitaminas, los minerales y los líquidos entran en el organismo. Las proteínas, las grasas y los carbohidratos complejos son degradados hasta generar unidades absorbibles (**digeridos**) principalmente (aunque no de manera exclusiva) en el yeyunoíleon. Los productos de la digestión y las vitaminas, los minerales y el agua cruzan la mucosa y entran en la linfa o en la sangre (**absorción**). Los procesos de digestión y absorción son el tema de este capítulo.

La digestión de las principales partículas alimenticias es un proceso ordenado que implica la acción de un gran número de **enzimas digestivas**. Las enzimas de las glándulas salivales atacan a los carbohidratos (y los lípidos en algunas especies); las enzimas gástricas atacan a las proteínas y a las grasas; las enzimas de la porción exocrina del páncreas atacan a los carbohidratos, proteínas, lípidos, DNA y RNA. Otras enzimas que completan el proceso digestivo se encuentran en las membranas luminales y en el citoplasma de las células que revisten el intestino delgado. La acción de las enzimas es facilitada por el ácido clorhídrico que secreta el estómago y por la bilis que secreta el hígado.

La mayor parte de las sustancias pasan desde la luz intestinal hasta los enterocitos y luego salen de ellos hacia el líquido intersticial. Los procesos que se ocupan del desplazamiento a través de la membrana de la célula luminal suelen ser muy diferentes de los que intervienen en el movimiento a través de la membrana basolateral hacia el líquido intersticial.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN: CARBOHIDRATOS

DIGESTIÓN

Los principales carbohidratos de la alimentación son polisacáridos, disacáridos y monosacáridos. Los almidones (polímeros de glucosa) y sus derivados son los únicos polisacáridos que son digeridos en el tubo digestivo humano por enzimas humanas. La amilopectina que constituye en promedio 75% de los almidones de la alimentación, es una molécula ramificada, en tanto que la amilosa es una cadena recta que tiene solo enlaces α 1:4 **(fig. 26-1)**. También se ingieren, junto con los monosacáridos fructosa y glucosa, los disacáridos **lactosa** (azúcar de la leche) y **sacarosa** (azúcar de mesa).

En la boca los almidones son digeridos por la α amilasa de la saliva. El pH óptimo para que actúe dicha enzima es 6.7. Sin embargo, la enzima permanece parcialmente activa incluso una vez que pasa al estómago, a pesar de que el jugo gástrico es ácido, debido a que el sitio activo está protegido en presencia del sustrato. En el intestino delgado, tanto la α amilasa salival como la pancreática también actúan sobre los polisacáridos ingeridos. La amilasa α salival y la pancreática hidrolizan los enlaces α 1:4 pero respetan los enlaces α 1:6 y los enlaces terminales α 1:4. En consecuencia, los productos terminales de la digestión de la α amilasa son los oligosacáridos: el disacárido **maltosa;** el trisacárido **maltotriosa;** y las α **dextrina límite,** polímeros de glucosa que contienen un promedio de ocho moléculas de glucosa con enlaces α 1:6 (fig. 26-1).

Las oligosacaridasas que intervienen en la digestión adicional de derivados de almidón están situados en el borde en cepillo de las células epiteliales del intestino delgado (fig. 26-1). Algunas de estas enzimas tienen más de un sustrato. La **isomaltasa** interviene principalmente en la hidrólisis de los enlaces α 1:6. Junto con la **maltasa** y la **sacarasa**, también desdobla maltotriosa y maltosa. La sacarasa y la isomaltasa al principio son sintetizadas como una sola cadena de glucoproteína que es insertada en la membrana del borde en cepillo, la cual después es hidrolizada por las proteasas pancreáticas en subunidades de sacarasa e isomaltasa.

La sacarasa hidroliza la sacarosa en una molécula de glucosa y una de fructosa. Además, la **lactasa** hidroliza la lactosa hasta formar glucosa y galactosa.

La deficiencia de una o más de las oligosacaridasas del borde en cepillo puede ser causa de diarrea, meteorismo y flatulencia tras la ingestión de carbohidratos **(recuadro clínico 26-1)**. La diarrea

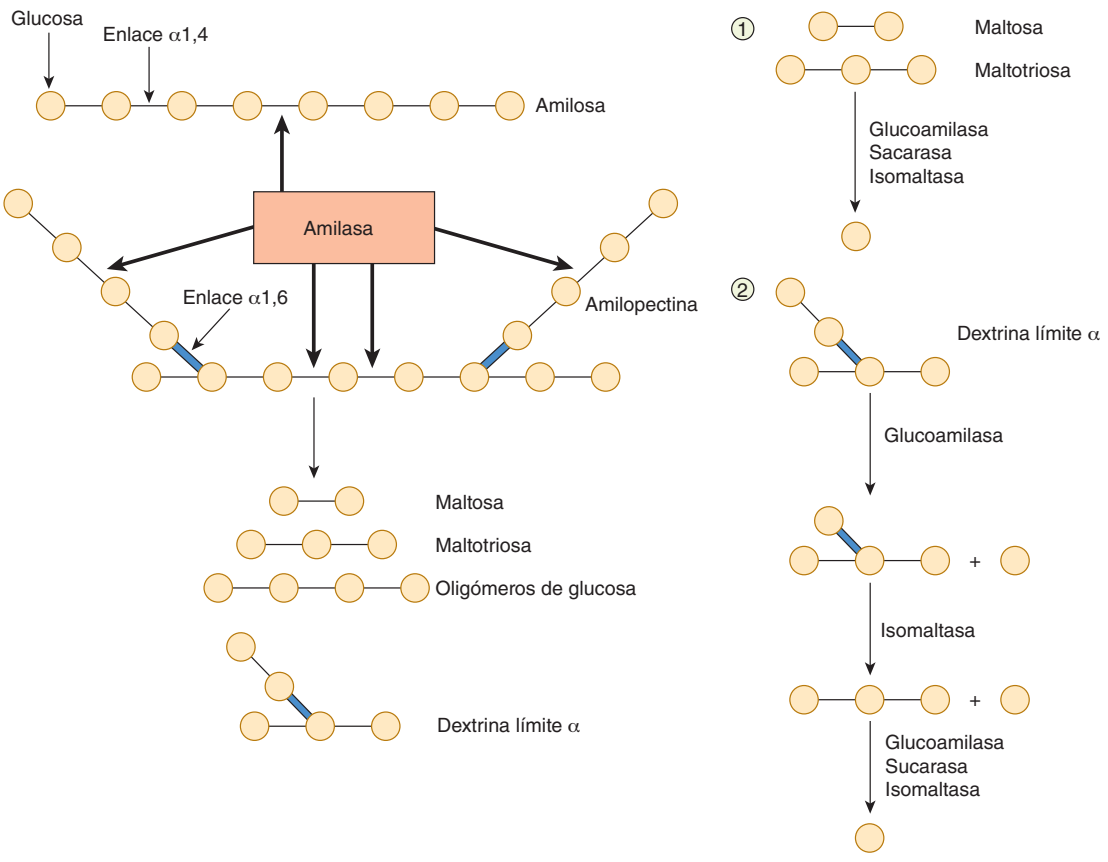


FIGURA 26-1 **Izquierda:** estructura de la amilosa y la amilopectina, que son polímeros de glucosa (señalada con círculos). Estas moléculas son parcialmente digeridas por la enzima amilasa, generando los productos que se muestran en la base de la figura. **Derecha:** hidrolasas del borde en cepillo que intervienen en la digestión sucesiva de los productos de la digestión luminal de los almidones (1, oligómeros lineales; 2, dextrinas de límite alfa).

RECUADRO CLÍNICO 26-1

Intolerancia a la lactosa

En la mayoría de los mamíferos y en muchas razas humanas, la actividad de la lactasa intestinal es considerable al nacer, luego declina a niveles bajos durante la infancia y la edad adulta. Las bajas concentraciones de lactasa se relacionan con intolerancia a la leche (**intolerancia a la lactosa**). La mayoría de los europeos y sus descendientes estadounidenses retienen suficiente actividad de la lactasa intestinal en la vida adulta. La frecuencia de la deficiencia de lactasa en Europa del Norte y Occidental es de solo 15%, aproximadamente. Sin embargo, la frecuencia en sujetos de raza negra, indios americanos, asiáticos y poblaciones mediterráneas es de 70 a 100%. Cuando estas personas ingieren productos lácteos, no pueden digerir la lactosa de manera suficiente de modo que se producen síntomas como meteorismo, dolor, flatulencia y diarrea por los osmoles no absorbidos que son digeridos ulteriormente por las bacterias colónicas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento más sencillo de la intolerancia a la lactosa es eliminar los productos lácteos en la alimentación, aunque a veces es una medida difícil de cumplir (o indeseable si la persona gusta de los helados de crema). Los síntomas disminuyen con la administración de preparados comerciales de lactasa, aunque es una medida cara. El yogur es mejor tolerado que la leche en el caso de personas intolerantes, porque contiene su propia lactasa bacteriana.

se debe a un aumento en el número de moléculas de oligosacárido osmóticamente activas que permanecen en la luz intestinal, lo que hace que aumente el volumen del contenido intestinal.

En el colon, las bacterias desdoblan algunos de los oligosacáridos, incrementando más el número de partículas osmóticamente activas. El meteorismo y la flatulencia se deben a la producción de gas (CO_2 y H_2) por los residuos de disacáridos en la porción distal del intestino delgado y en el colon.

ABSORCIÓN

Las hexosas son absorbidas rápidamente a través de la pared del intestino delgado **(cuadro 26-1)**. Prácticamente todas las hexosas son eliminadas antes de que los residuos de una comida lleguen a la porción terminal del íleon. Las moléculas de carbohidratos pasan desde las células de la mucosa hasta la sangre de los capilares para pasar luego a la vena porta.

CUADRO 26-1 Transporte normal de sustancias por el intestino y ubicación de la absorción o secreción máximas[a]

	Intestino delgado			
Absorción de	**Alto[b]**	**Medio**	**Bajo**	**Colon**
Carbohidratos (glucosa, galactosa, etc.)	++	+++	++	0
Aminoácidos	++	++	++	0
Vitaminas hidrosolubles y liposolubles con excepción de la vitamina B_{12}	+++	++	0	0
Betaína, dimetilglicina y sarcosina	+	++	++	?
Anticuerpos en recién nacidos	+	++	+++	?
Pirimidinas (timidina y uracilo)	+	+	?	?
Absorción de ácidos grasos de cadena larga y conversión en triglicéridos	+++	++	+	0
Ácidos biliares	+	+	+++	+
Vitamina B_{12}	0	+	+++	0
Na^+	+++	++	+++	+++
K^+	+	+	+	Sec
Ca^{2+}	+++	++	+	?
Fe^{2+}	+++	+	+	?
Cl^-	+++	++	+	+
SO_4^{2-}	++	+	0	?

[a]La cantidad de absorción se expresa en grados de + a +++. Sec, secretado cuando el K^+ luminal está bajo.

[b]El intestino delgado alto se refiere principalmente al yeyuno, aunque el duodeno es similar en la mayoría de los casos estudiados (con la notable excepción de que el duodeno secreta HCO_3^- y muestra escasa absorción neta o secreción de NaCl).

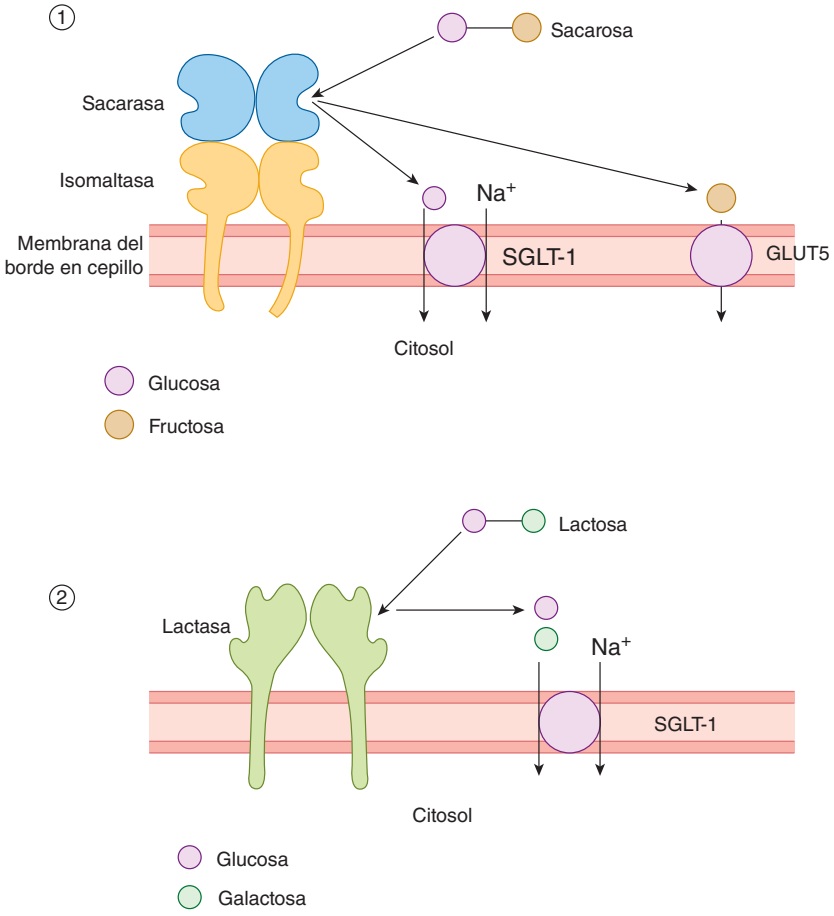


FIGURA 26-2 Digestión en el borde en cepillo y asimilación de los disacáridos sacarosa (esquema 1) y lactosa (esquema 2). La captación de glucosa y galactosa es impulsada en forma secundaria por la baja concentración de sodio intracelular, establecida por la ATPasa de sodio y potasio en la zona basolateral de la membrana (no se muestra en el esquema). SGLT-1, cotransportador-1 de sodio-glucosa.

El transporte de glucosa y de galactosa depende del sodio presente en la luz intestinal; la concentración alta de sodio en la superficie mucosa de las células facilita la penetración de azúcar en las células epiteliales, en tanto que la concentración pequeña inhibe dicho fenómeno. Esto se debe a que la glucosa y el Na^+ comparten el mismo **cotransportador** o transportador paralelo (**simporte),** el **transportador de glucosa dependiente de sodio** (SGLT, cotransportador de Na^+ y glucosa) (fig. 26-2). Los miembros de esta familia de transportadores, SGLT-1 y SGLT-2, son parecidos a los transportadores de glucosa que intervienen en la difusión facilitada (véase cap. 24) porque cruzan la membrana celular 12 veces y tienen sus grupos terminales –COOH y $–NH_2$ en el lado citoplásmico de la membrana. Sin embargo, no existe ninguna homología con la serie de transportadores del transportador de glucosa (GLUT). El SGLT-1 interviene en la absorción de la glucosa alimentaria en el intestino. El transportador relacionado, SGLT-2, interviene en el transporte de glucosa fuera de los túbulos renales (véase cap. 37).

Dado que la concentración intracelular de Na^+ es baja en las células intestinales igual que en otras células, el Na^+ se desplaza a favor de su gradiente de concentración. La glucosa se mueve con el Na^+ y es liberada en la célula (fig. 26-2). El Na^+ es transportado hacia los espacios intercelulares laterales y la glucosa es transportada por GLUT2 hacia el intersticio y desde ahí hasta los capilares. Por consiguiente, el transporte de glucosa constituye un ejemplo de transporte activo secundario (véase cap. 2), la energía para el transporte de glucosa se obtiene de manera indirecta, por el transporte activo del Na^+ fuera de la célula. Esto mantiene el gradiente de concentración a través del borde luminal de la célula, de manera que entra una mayor cantidad de Na^+ y en consecuencia más glucosa. Cuando existen defectos congénitos en el cotransportador de Na^+/glucosa, la **absorción deficiente de glucosa/galactosa** produce diarrea grave que a menudo es mortal si estos carbohidratos no se eliminan pronto de la dieta. La glucosa y sus polímeros también se pueden usar para retener Na^+ en enfermedades diarreicas, como se revisa en el capítulo 25.

También, cuando conviene, SGLT-1 transporta galactosa, pero la fructosa utiliza un mecanismo diferente. Su absorción es independiente del Na^+ o del transporte de glucosa y galactosa; es transportada más bien mediante difusión facilitada desde la luz intestinal hasta los enterocitos por el GLUT5 y fuera de los enterocitos hacia el intersticio por el GLUT2. Parte de la fructosa es convertida en glucosa en las células de la mucosa.

La insulina tiene escaso efecto sobre el transporte intestinal de los carbohidratos. En este sentido, la absorción intestinal se parece a la reabsorción de glucosa en los túbulos contorneados proximales de los riñones (véase cap. 37). En ninguno de los dos procesos es necesaria la fosforilación y los dos básicamente son normales en los diabéticos pero son disminuidos por el fármaco florizina. La tasa máxima de absorción de la glucosa en el intestino es de aproximadamente 120 g/h.

PROTEÍNAS Y ÁCIDOS NUCLEICOS

DIGESTIÓN DE LAS PROTEÍNAS

La digestión de las proteínas comienza en el estómago, donde las pepsinas fraccionan algunos de los enlaces peptídicos. Al igual que muchas de las demás enzimas que se ocupan de la digestión, las pepsinas se secretan como precursores inactivos (**proenzimas**) y se activan en el tubo digestivo. Los precursores de la pepsina se denominan pepsinógenos y son activados por el ácido gástrico. La mucosa gástrica humana contiene diversos pepsinógenos relacionados, que pueden dividirse en dos grupos inmunohistoquímicamente diferentes, pepsinógeno I y pepsinógeno II. El pepsinógeno I se encuentra solo en las regiones secretoras de ácido, en tanto que el pepsinógeno II también se encuentra en la región pilórica. La secreción máxima de ácido se correlaciona con las concentraciones de pepsinógeno I.

Las pepsinas hidrolizan los enlaces presentes entre los aminoácidos aromáticos como la fenilalanina o la tirosina y un segundo aminoácido, de manera que los productos de la digestión péptica son polipéptidos de muy diversos tamaños. Puesto que las pepsinas tienen un pH óptimo de 1.6 a 3.2, su acción se termina cuando el contenido gástrico se mezcla con el jugo pancreático alcalino presente en el duodeno y el yeyuno. El pH del contenido intestinal en el bulbo duodenal es de 3.0 a 4.0, aunque rápidamente aumenta; en el resto del duodeno se acerca a 6.5.

En el intestino delgado, los polipéptidos formados por la digestión gástrica se digieren más por las poderosas enzimas proteolíticas del páncreas y la mucosa intestinal. La tripsina, las quimotripsinas y la elastasa actúan sobre los enlaces peptídicos interiores de las moléculas peptídicas y se denominan **endopeptidasas.** La formación de las endopeptidasas activas a partir de sus precursores inactivos solo ocurre cuando han llegado a su sitio de acción, a consecuencia de la acción de la hidrolasa del borde en cepillo, la **enterocinasa** (fig. 26-3). Las potentes enzimas desdobladoras de proteína presentes en el jugo pancreático son secretadas como proenzimas inactivas. El tripsinógeno es convertido en la enzima activa tripsina por la **enterocinasa** cuando el jugo pancreático entra en el duodeno. La enterocinasa contiene 41% de polisacárido y este elevado contenido de polisacárido al parecer evita que se digiera a sí misma antes de ejercer su efecto. La tripsina convierte los quimotripsinógenos en quimotripsinas y otras proenzimas en enzimas activas (fig. 26-3). La tripsina también puede activar al tripsinógeno, por tanto, una vez que se forma algo de tripsina, ocurre una reacción en cadena autocatalítica. La deficiencia de enterocinasa se presenta como una anomalía congénita y desencadena una desnutrición proteínica.

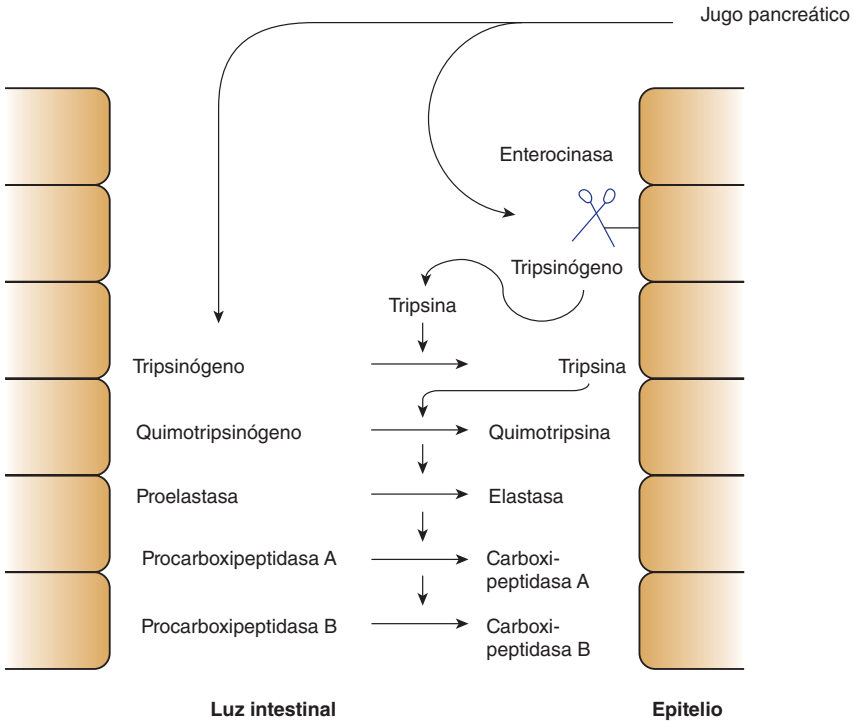


FIGURA 26-3 **Mecanismo para evitar la activación de las proteasas pancreáticas hasta que llegan a la luz duodenal.** El jugo pancreático contiene enzimas proteolíticas, en sus formas inactivas precursoras. Cuando dicho jugo llega al interior del duodeno, el tripsinógeno establece contacto con la enterocinasa expresada en la superficie apical de los enterocitos. En tal sitio el tripsinógeno es desdoblado a tripsina la cual a su vez activa más moléculas de tripsina y también las enzimas proteolíticas restantes.

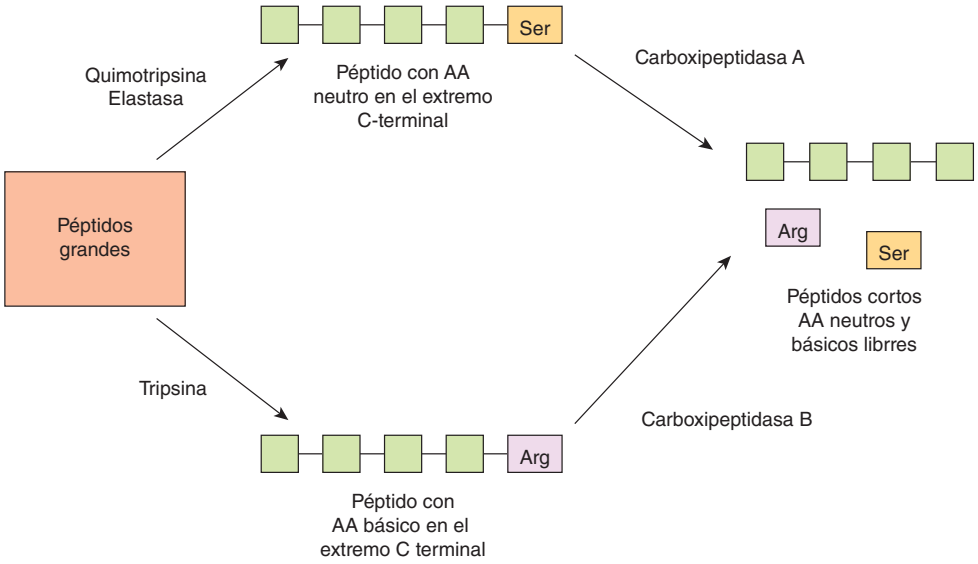


FIGURA 26-4 Digestión luminal de los péptidos por las endopeptidasas y las exopeptidasas pancreáticas. Se muestran en cuadros los aminoácidos individuales (AA).

Las carboxipeptidasas del páncreas son **exopeptidasas** que hidrolizan los aminoácidos en los extremos carboxilo de los polipéptidos (fig. 26-4). Algunos aminoácidos libres son liberados en la luz intestinal, pero otros se liberan en la superficie celular por las aminopeptidasas, las carboxipeptidasas, las endopeptidasas y las dipeptidasas presentes en el borde en cepillo de las células de la mucosa. Algunos dipéptidos y tripéptidos son transportados activamente hacia las células intestinales y son hidrolizados por las peptidasas intracelulares de manera que los aminoácidos entran en la circulación sanguínea. En consecuencia, la digestión final para formar aminoácidos ocurre en tres lugares: la luz intestinal, el borde en cepillo y el citoplasma de las células de la mucosa.

ABSORCIÓN

Por lo menos siete sistemas de transporte diferente llevan aminoácidos hacia los enterocitos. Cinco de estos necesitan Na^+ y cotransportan aminoácidos y Na^+ de una manera similar al cotransporte de Na^+ y glucosa (fig. 26-3). Dos de estos cinco sistemas también necesitan Cl^-. En los dos de los siete sistemas el transporte es independiente del Na^+.

Los dipéptidos y los tripéptidos son transportados hacia los enterocitos por un sistema conocido como PepT1 (o transportador del péptido 1) que depende de H^+ en vez de Na^+ (fig. 26-5). Hay muy poca absorción de péptidos grandes. En los enterocitos, los aminoácidos liberados de los péptidos por la hidrólisis intracelular más los aminoácidos que se absorben de la luz intestinal y del borde en cepillo son transportados fuera de los enterocitos a lo largo de sus bordes basolaterales al menos por cinco sistemas de transporte. Desde allí, entran a la sangre portal hepática.

La absorción de aminoácidos es rápida en el duodeno y el yeyuno. En sujetos sanos se absorben en poca cantidad en el íleon, dado que la mayor parte de los aminoácidos libres se absorbieron antes de llegar a esa zona. Aproximadamente 50% de la proteína digerida proviene de los alimentos ingeridos, 25% de las proteínas presentes en los jugos digestivos y 25% de las células de la mucosa descamadas. Solo 2 a 5% de la proteína presente en el intestino delgado escapa de la digestión y de la absorción. Parte de esta es digerida eventualmente por la acción de las bacterias del colon. Casi toda la proteína que se encuentra en las heces no se origina de la dieta, más bien se deriva de bacterias y de detritus celulares. Hay datos indicativos de que la actividad de las peptidasas del borde en cepillo y del citoplasma de las células de la mucosa aumenta cuando se extirpa parte del íleo y que se alteran de manera independiente durante el ayuno. Por consiguiente, estas enzimas al parecer son objeto de una regulación homeostática. En el ser humano, un defecto congénito del mecanismo que transporta los aminoácidos neutros en el intestino y los túbulos renales produce la **enfermedad de Hartnup**. Un defecto congénito del transporte de los aminoácidos básicos produce cistinuria. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no experimenta deficiencias nutricionales de estos aminoácidos en virtud de que el transporte de péptidos lo compensa.

En los lactantes, también se absorben cantidades moderadas de proteínas no digeridas. Los anticuerpos proteínicos presentes en el calostro materno en su mayor parte son inmunoglobulinas secretoras (IgA), cuya producción aumenta en la mama en las etapas finales del embarazo. Estas cruzan el epitelio mamario mediante transcitosis y entran en la circulación del lactante desde el intestino, confiriendo una inmunidad pasiva contra las infecciones. La absorción es mediante endocitosis y exocitosis subsiguiente.

La absorción de las proteínas intactas disminuye netamente después del destete, pero los adultos aún absorben cantidades pequeñas de ellas. Las proteínas extrañas que entran en la circulación provocan la formación de anticuerpos y la reacción antígeno-anticuerpo que ocurre durante la entrada subsiguiente de una mayor cantidad de la misma proteína puede causar síntomas de alergia. Por consiguiente, la absorción de proteínas desde el intestino puede explicar la presentación de síntomas alérgicos después de consumir determinados

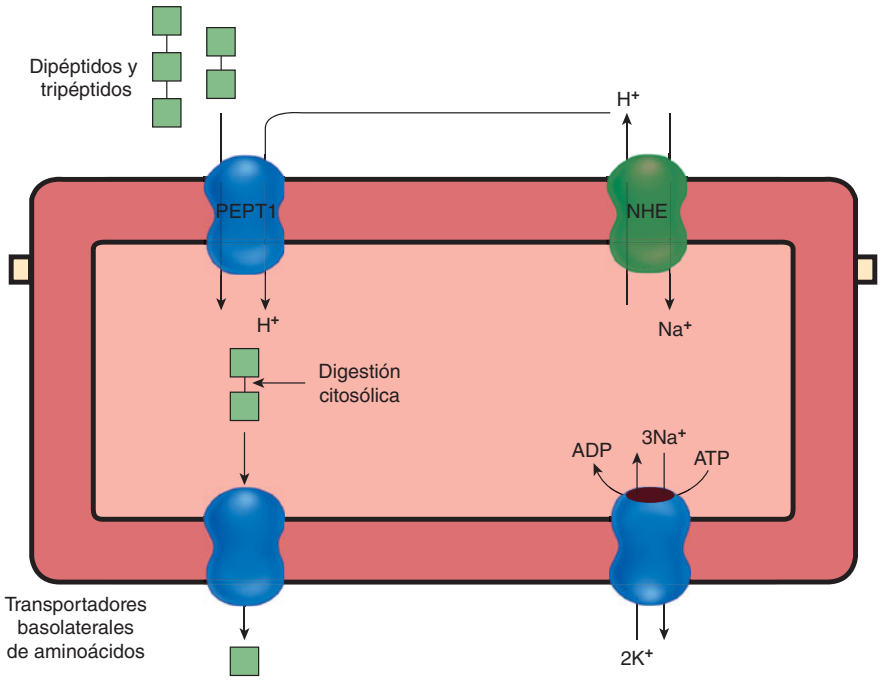


FIGURA 26-5 Biotransformación de los péptidos cortos en las células del epitelio intestinal. Los péptidos se absorben junto con un protón suministrado por un intercambiador apical de sodio/hidrógeno (NHE) por el transportador de péptido 1 (PepT1). Los péptidos absorbidos son digeridos por las proteasas citosólicas y todos los aminoácidos que exceden de las necesidades de la célula epitelial son transportados a la corriente sanguínea por acción de una serie de proteínas de transporte basolaterales.

alimentos. Se considera que la frecuencia de alergia a los alimentos en los niños es de hasta 8%. Algunos alimentos son más alergénicos que otros. Los crustáceos, los moluscos y el pescado son los alergenos frecuentes y también son relativamente frecuentes las reacciones alérgicas a legumbres, leche de vaca y clara de huevo. Sin embargo, en la mayoría de las personas no ocurre alergia a alimentos, y hay datos de que la susceptibilidad posee un componente genético.

La absorción de antígenos proteínicos, sobre todo proteínas bacterianas y virales, ocurre en las **células de los micropliegues** grandes o **células M,** que son células especializadas del epitelio intestinal superpuestas a agregados de tejido linfoide (placas de Peyer). Estas células transmiten los antígenos a las células linfoides y se activan los linfocitos. Los linfoblastos activados entran a la circulación, pero después regresan a la mucosa intestinal y a otros epitelios donde secretan IgA en respuesta a la exposición subsiguiente al mismo antígeno. Esta **inmunidad secretora** es un mecanismo de defensa importante (véase cap. 3).

ÁCIDOS NUCLEICOS

Los ácidos nucleicos son desdoblados a nucleótidos en el intestino por las nucleasas pancreáticas y los nucleótidos son desdoblados a nucleósidos y ácido fosfórico por enzimas que, al parecer, están localizadas en las superficies luminales de las células de la mucosa. Los nucleósidos son desdoblados después en sus componentes: carbohidratos y bases de purina o pirimidina. Las bases se absorben mediante transporte activo. En fecha reciente fueron identificadas las familias de transportadores de nucleósidos tanto pasivos como activos, que se expresan en la membrana apical de los enterocitos.

LÍPIDOS

DIGESTIÓN DE LAS GRASAS

En algunas especies, la lipasa lingual es secretada por las glándulas de Ebner en la cara dorsal de la lengua; el estómago también secreta lipasa (cuadro 26-1). La digestión de lípidos tiene escasa importancia cuantitativa, salvo en el marco de la insuficiencia pancreática, pero pueden generar ácidos grasos libres que envían señales a muchas de las zonas distales del tubo digestivo (p. ej., origina la liberación de colecistocinina; véase capítulo 25).

Por tanto, la mayor parte de la digestión de las grasas comienza en el duodeno y la lipasa pancreática es una de las enzimas más importantes que interviene en este proceso. Dicha enzima hidroliza los enlaces 1 y 3 de los triglicéridos (triacilgliceroles) con relativa facilidad pero actúa sobre los enlaces 2 a una velocidad muy lenta, de manera que los principales productos de su acción son los ácidos grasos libres y los 2-monoglicéridos (2-monoacilgliceroles). Su acción es sobre las grasas que se han emulsificado (véase más adelante). Su actividad es facilitada cuando una hélice anfipática que cubre el sitio activo como una tapa se dobla hacia atrás. La **colipasa** es una proteína que tiene un peso molecular de casi 11 000, también es secretada en el jugo pancreático y cuando esta molécula se une al dominio terminal –COOH de la lipasa pancreática, se facilita la apertura de la tapa. La colipasa es secretada en una proforma inactiva (cuadro 26-1) y es activada en la luz intestinal por la tripsina. La colipasa también es de importancia decisiva para que la lipasa actúe, porque permite que esta última permanezca dentro de gotitas de lípidos de alimentos incluso en presencia de ácidos biliares.

Se ha identificado otra lipasa pancreática que es activada por los ácidos biliares y es la **colesterol esterasa** de 100 000 kDa que representa en promedio 4% de la proteína total en el jugo pancreático. En los adultos, la lipasa pancreática es 10 a 60 veces más activa, pero a diferencia de esta última, la colesterol esterasa cataliza la hidrólisis de los ésteres de colesterol, los ésteres de vitaminas liposolubles y fosfolípidos y también triglicéridos. En la leche humana se identifica una enzima muy similar.

Las grasas son relativamente insolubles, lo cual limita su capacidad de cruzar la capa inmóvil y llegar a la superficie de las células mucosas. Sin embargo, en el intestino delgado experimentan emulsificación en partículas finas por la acción detergente de los ácidos biliares, la fosfatidilcolina y los monoglicéridos. Cuando es grande la concentración de los ácidos biliares en el intestino, como ocurre después de contracción de la vesícula biliar, los lípidos y las sales biliares interactúan de manera espontánea para formar **micelas** (fig. 26-6). Estos cúmulos cilíndricos captan lípidos y a pesar de que es variable la concentración de estos últimos, por lo común contienen ácidos grasos, monoglicéridos y colesterol en sus centros hidrófobos. La formación micelar solubiliza más los lípidos y proporciona un mecanismo para su transporte hacia los enterocitos. Por consiguiente, las micelas se desplazan a través de su gradiente de concentración traspasando la capa inerte hacia el borde en cepillo de las células de la mucosa. Los lípidos se difunden fuera de las micelas y se mantiene una solución acuosa saturada de los lípidos en contacto con el borde en cepillo de las células de la mucosa (fig. 26-6).

Los lípidos se acumulan en las micelas y el colesterol está en el centro hidrófobo, y los fosfolípidos y monoglicéridos anfipáticos están dispuestos de manera ordenada con sus cabezas hidrófilas hacia afuera y las colas hidrófobas hacia el centro. Las micelas tienen una función importante en cuanto a que conservan los lípidos en solución y los transportan hasta el borde en cepillo de las células del epitelio intestinal, sitio en el cual son absorbidas.

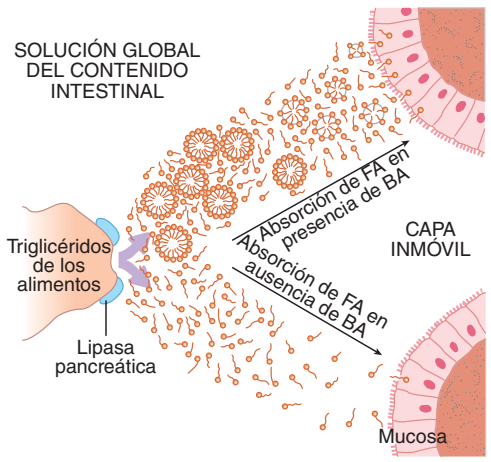


FIGURA 26-6 Digestión de lípidos y paso a la mucosa intestinal. Los ácidos grasos (FA) son liberados por acción de la lipasa pancreática que está en los triglicéridos de alimentos y en presencia de ácidos biliares (BS), forma micelas (estructuras circulares) que difunden a través de la capa inmóvil de la superficie mucosa. En el esquema no se muestra que la colipasa se une a los ácidos biliares en la superficie de la gotita de triglicéridos para fijar la lipasa a la superficie y permitir que ejerza así su actividad lipolítica. (Reproducido con autorización de Westegaard H. Distchy JM: Normal mechanisms of fat absorption and derangements induced by various gastrointestinal diseases. Med Clin North Am 1974 Nov;58(6):1413-1427.)

ESTEATORREA

Los animales sometidos a pancreatectomía y los pacientes con enfermedades que destruyen la porción exocrina del páncreas tienen deposiciones grasosas, voluminosas y de color paja (**esteatorrea**) a consecuencia de las alteraciones de la digestión y la absorción de los lípidos. La esteatorrea se debe principalmente a la deficiencia de lipasa. Sin embargo, el ácido inhibe a la lipasa y la falta de secreción alcalina por el páncreas también contribuye a disminuir el pH del contenido intestinal. En algunos casos, la hipersecreción de ácido gástrico puede causar esteatorrea. Otra causa de esta es la reabsorción defectuosa de las sales biliares en la porción distal del íleon (véase cap. 28).

Cuando la bilis es excluida del intestino, hasta la mitad de las grasas ingeridas aparecen en las heces. También surge una malabsorción intensa de vitaminas liposolubles. Cuando se impide la resorción de las sales biliares al extirpar el íleon terminal o por enfermedad en esta zona del intestino delgado, también aumenta la cantidad de grasas en las heces, porque cuando se interrumpe la circulación enterohepática el hígado no incrementa la rapidez de producción de sales biliares en grado suficiente para compensar la pérdida.

ABSORCIÓN DE LÍPIDOS

Tradicionalmente se consideraba que los lípidos entraban a los enterocitos mediante difusión pasiva, pero en la actualidad algunas pruebas indican que en tal proceso intervienen algunos transportadores. En el interior de las células los lípidos son esterificados con rapidez, manteniendo un gradiente de concentración favorable de la luz intestinal hacia las células (fig. 26-7). También existen transportadores que exportan determinados lípidos de regreso hacia la luz, limitando así su disponibilidad cuando se administran

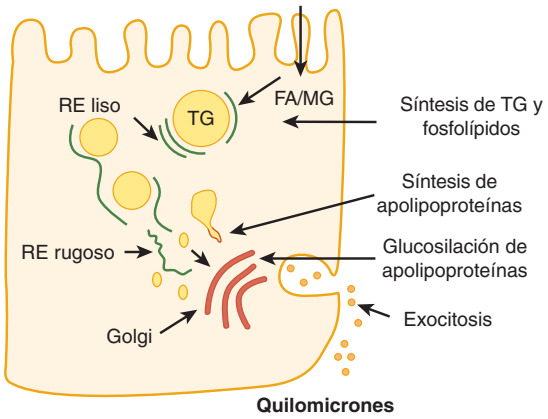


FIGURA 26-7 Procesamiento intracelular de los productos de la digestión de los lípidos. Los ácidos grasos (FA) absorbidos y los monoglicéridos (MG) son reesterificados para formar triglicéridos (TG) en el retículo endoplásmico liso. Las apoproteínas sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso son recubiertas alrededor de centros lipídicos y los quilomicrones resultantes son secretados desde el polo basolateral de las células epiteliales mediante exocitosis.

por vía oral. Este es el caso de los esteroles vegetales y también del colesterol.

El procesamiento de los ácidos grasos en los enterocitos depende de su tamaño. Los ácidos grasos que contienen menos de 10 a 12 átomos de carbono son lo suficientemente hidrosolubles para pasar a través del enterocito sin modificarse y son transportados activamente hacia la sangre de la vena porta. Circulan como ácidos grasos libres (no esterificados). Los ácidos grasos que contienen más de 10 a 12 átomos de carbono son demasiado insolubles para esto. Son reesterificados a triglicéridos en los enterocitos. Asimismo, parte del colesterol absorbido es esterificado. Los triglicéridos y los ésteres de colesterol son luego recubiertos con una capa de proteína, colesterol y fosfolípido para formar quilomicrones. Salen de la célula y entran en los linfáticos en virtud de que son demasiado grandes para pasar a través de las uniones entre las células endoteliales de los capilares (fig. 26-7).

En las células de la mucosa, la mayor parte de los triglicéridos se forman por la activación de los 2-monoglicéridos absorbidos, principalmente en el retículo endoplásmico liso. Sin embargo, parte de los triglicéridos se forman a partir de glicerofosfato, el cual, a su vez, es un producto del catabolismo de la glucosa. El glicerofosfato también es convertido en glicerofosfolípidos que participan en la formación de quilomicrones. La acilación de glicerofosfato y la formación de lipoproteínas ocurren en el retículo endoplásmico rugoso. Residuos de carbohidratos se agregan a las proteínas en el aparato de Golgi y los quilomicrones "acabados" son extruídos por exocitosis desde la cara basolateral de la célula.

La mayor absorción de ácidos grasos de cadena larga sucede en las porciones proximales del intestino delgado, pero también se absorben cantidades apreciables en el íleon. Con un consumo moderado de lípidos, se absorbe 95% o más de los lípidos ingeridos. Los procesos que intervienen en la absorción de las grasas no están completamente maduros al nacer y los lactantes no absorben 10 a 15% de los lípidos. Por consiguiente, son más susceptibles a los efectos nocivos de los procesos patológicos que reducen la absorción de los lípidos.

ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA EN EL COLON

Cada vez se presta más atención a los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que se producen en el colon y se absorben en el mismo. Los SCFA son ácidos débiles de dos a cinco carbonos que tienen una concentración normal promedio de casi 80 mmol/L en la luz intestinal. Alrededor de 60% del total es acetato, 25% propionato y 15% butirato. Se forman por la acción de las bacterias colónicas sobre los carbohidratos complejos, los almidones resistentes y otros componentes de la fibra alimentaria, es decir, el material que no se digiere en el tubo digestivo alto y entra en el colon.

Los SCFA absorbidos son metabolizados y contribuyen en grado importante al consumo calórico total. Además, ejercen un efecto trófico sobre las células epiteliales del colon, combaten la inflamación y son absorbidos en parte por el intercambio de H^+, ayudando a mantener el equilibrio acidobásico. Los SCFA son absorbidos mediante transportadores específicos presentes en las células epiteliales del colon. Los SCFA también favorecen la absorción de Na^+, aunque no se ha establecido el mecanismo preciso para la absorción acoplada de Na^+-SCFA.

ABSORCIÓN DE VITAMINAS Y MINERALES

VITAMINAS

Se ha definido a las vitaminas como moléculas pequeñas que intervienen en forma indispensable en reacciones bioquímicas del organismo y que deben estar presentes en los alimentos porque no se sintetizan en forma endógena. Estas moléculas son de gran importancia para la nutrición de los humanos, y se exponen al final de este capítulo, pero en esta sección se revisan los principios generales de su digestión y absorción. Las vitaminas liposolubles A, D, E y K se ingieren en la forma de ésteres y la colesterol esterasa debe digerirlas antes de que se absorban; también son muy insolubles en el intestino y por tal razón su absorción depende del todo de su incorporación en las micelas. Su absorción es deficiente si disminuye la absorción de grasas al faltar las enzimas pancreáticas o si se excluye la bilis del intestino por obstrucción del colédoco.

Casi todas las vitaminas se absorben en la zona del yeyuno, pero la vitamina B_{12} se absorbe en el íleon; ésta se une a un factor intrínseco que es una proteína secretada por las células parietales del estómago, y el complejo se absorbe en la mucosa ileal.

La absorción de vitamina B_{12} y la absorción de folato son independientes del Na^+, pero las siete vitaminas hidrosolubles restantes (tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, pantotenato, biotina y ácido ascórbico) son absorbidas por portadores que son cotransportadores del Na^+.

CALCIO

Se absorbe 30 a 80% del calcio ingerido. En el capítulo 21 se revisa la absorción y su relación con el 1,25-dihidroxicolecalciferol. A través de este derivado de la vitamina D, la absorción de Ca^{2+} se ajusta a las necesidades del organismo; aumenta cuando existe una deficiencia y disminuye en el caso de exceso. La absorción de calcio también es facilitada por la presencia de proteínas. Es inhibida por los fosfatos y los oxalatos en virtud de que estos aniones forman sales insolubles con el Ca^{2+} en el intestino. La absorción de magnesio también es facilitada por la proteína.

HIERRO

En los adultos, la cantidad de hierro que se pierde del organismo es relativamente pequeña. Las pérdidas por lo general no son reguladas y las reservas totales de hierro del organismo son controladas por los cambios en la rapidez con la que se absorben desde el intestino. Los individuos del género masculino pierden alrededor de 0.6 mg/día, en gran parte a través de las heces. Las mujeres premenopáusicas tienen una pérdida mayor y variable que es de casi el doble de la cifra mencionada para los varones, por la pérdida adicional de hierro durante la menstruación.

El consumo diario promedio de hierro en Estados Unidos y en Europa es de casi 20 mg, pero la cantidad que se absorbe equivale solo a las pérdidas. Por consiguiente, la cantidad de hierro que se absorbe normalmente es casi 3 a 6% de la cantidad ingerida. Diversos factores relacionados con la alimentación afectan la disponibilidad de hierro para la absorción. Por ejemplo, el ácido fítico presente en los cereales reacciona con el hierro para formar

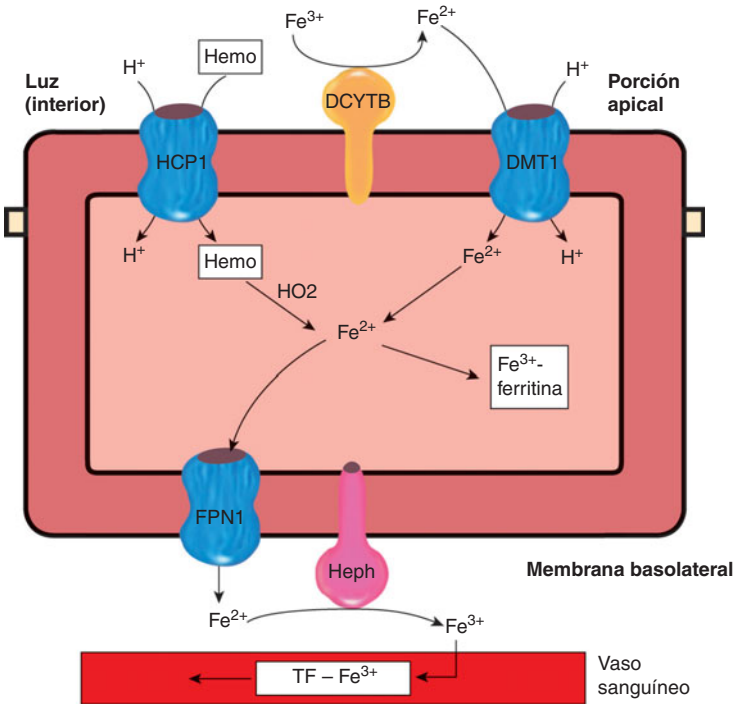


FIGURA 26-8 Absorción de hierro por el intestino. Fe^{3+} es transformado en Fe^{2+} por la reductasa férrica DCYTB y el Fe^{2+} es transportado al interior del enterocito por intervención del transportador del hierro en la membrana apical, DMT1. Hemo es transportado al interior del enterocito por un transportador separado de dicho pigmento (muy probablemente la proteína 1 portadora de hemo , HCP1) y por acción de la hemo oxigenasa-2 (HO-2) libera Fe^{2+} desde la molécula de hemo. Parte del Fe^{2+} intracelular es transformado en Fe^{3+} y ligado a la ferritina. El resto se une a la ferroportina-1, transportadora de Fe^{2+} basolateral (FPN1) y es transportada al líquido intersticial. El transporte es facilitado por la hefaestina (Heph) que transforma Fe^{2+} en Fe^{3+}. En el plasma esta última molécula de hierro es transportada unida a la transferrina, proteína transportadora de hierro (TF).

compuestos insolubles en el intestino, lo mismo que los fosfatos y los oxalatos.

La mayor parte del hierro de la alimentación se encuentra en la forma férrica (Fe^{3+}), en tanto que la forma ferrosa (Fe^{2+}) es la que se absorbe. La actividad de la reductasa de Fe^{3+} se asocia con el transportador de hierro en los bordes en cepillo de los enterocitos **(fig. 26-8)**. Las secreciones gástricas disuelven el hierro y permiten que forme complejos solubles con el ácido ascórbico y otras sustancias que ayudan a su reducción a la forma Fe^{2+}. La importancia de esta función en el ser humano se refleja en el hecho de que la anemia ferropénica es una complicación relativamente frecuente de la gastrectomía parcial.

Casi toda la absorción de hierro ocurre en el duodeno. El transporte de Fe^{2+} hacia los enterocitos ocurre a través del transportador de metal divalente 1 (**DMT1**) (fig. 26-8). Parte del mismo se almacena en la ferritina, y la restante es transportada fuera de los enterocitos por un transportador de la membrana basolateral denominado **ferroportina 1.** Una proteína llamada **hefaestina (Hp)** se asocia a la ferroportina 1. No es un transportador en sí, pero facilita el transporte basolateral. En el plasma, el Fe^{2+} es convertido en Fe^{3+} y se une a la proteína transportadora de hierro **transferrina.** Esta proteína tiene dos sitios de fijación de hierro. En condiciones normales, la transferrina tiene una saturación de casi 35% y la concentración plasmática normal de hierro es de 130 µg/100 ml (23 µmol/L) en los varones y 110 µg/100 ml (19 µmol/L) en las mujeres.

El **hemo** (véase cap. 31) se une a una proteína apical transportadora en los enterocitos y es transportado hacia el citoplasma. Aquí, la HO-2, un subtipo de oxigenasa de hemo, retira el Fe^{2+} de la porfirina y lo añade al depósito intracelular de Fe^{2+}.

Setenta por ciento del hierro del organismo se encuentra en la hemoglobina, 3% en la mioglobina y el resto en la ferritina, que está presente no solo en los enterocitos, sino también en muchas otras células. La apoferritina es una proteína globular constituida por 24 subunidades. La ferritina es fácilmente visible bajo el microscopio electrónico y se ha utilizado como un marcador en estudios de fagocitosis y fenómenos relacionados. Las moléculas de ferritina en las membranas lisosómicas pueden agregarse en depósitos que contienen hasta 50% de hierro. Estos depósitos se denominan **hemosiderina.**

La absorción intestinal de hierro es regulada por tres factores: el consumo reciente de hierro con los alimentos, el estado de las reservas de hierro en el organismo y el estado de la eritropoyesis en la médula ósea. La operación normal de los factores que mantienen el equilibrio del hierro es esencial para la salud **(recuadro clínico 26-2).**

CONTROL DEL CONSUMO DE NUTRIENTES

La ingestión de nutrientes se efectúa bajo un control complejo en que intervienen señales provenientes de la periferia y del sistema nervioso central. Para complicar el asunto, las funciones superiores también modulan la respuesta a estímulos centrales y periféricos que inducen o inhiben la ingestión de alimentos; como consecuencia,

RECUADRO CLÍNICO 26-2

Trastornos de la absorción del hierro

La deficiencia de hierro produce anemia. Por lo contrario, la sobrecarga de hierro produce la acumulación de hemosiderina en los tejidos, causando **hemosiderosis.** Las cantidades grandes de **hemosiderina** lesionan los tejidos como el cuadro que se observa en el trastorno genético frecuente llamado hemocromatosis. Este síndrome se caracteriza por pigmentación de la piel, lesión pancreática con diabetes ("diabetes bronceada"), cirrosis hepática, una frecuencia alta de carcinoma hepático y atrofia gonadal. La hemocromatosis puede ser hereditaria o adquirida. La causa más frecuente de las formas hereditarias es un gen *HFE* mutado que es frecuente en la población caucásica. Está localizado en el brazo corto del cromosoma 6 y está íntimamente ligado con el antígeno leucocitario humano-A (HLA-A). Todavía se desconoce de qué manera las mutaciones en el gen *HFE* producen hemocromatosis, pero los individuos que son homocigotos homogéneos para las mutaciones de *HFE* absorben cantidades excesivas de hierro en virtud de que el gen normalmente inhibe la expresión de los transportadores duodenales que participan en la absorción del hierro. La hemocromatosis adquirida se presenta cuando el sistema regulador del hierro es superado por las cargas excesivas de hierro a consecuencia de la destrucción crónica de los eritrocitos, hepatopatías o transfusiones repetidas en enfermedades como la anemia que no responde al tratamiento.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Si se diagnostica la hemocromatosis hereditaria antes de que se acumulen cantidades excesivas de hierro en los tejidos, es posible prolongar sustancialmente la esperanza de vida, por medio de sangrías repetidas.

las preferencias alimentarias, las emociones, el entorno, el estilo de vida y los ritmos circadianos pueden ejercer efectos profundos en la búsqueda o rechazo de alimentos y el tipo de ellos que se ingiere.

Muchas de las hormonas y otros factores que son liberados en forma coincidente durante una comida y que pueden desempeñar otras acciones importantes en la digestión y la absorción (véase cap. 25), también intervienen en la regulación del consumo de alimentos (fig. 26-9). Por ejemplo, CCK producido por las células I en el intestino o liberado por terminaciones nerviosas en el cerebro inhibe aún más la ingestión de alimentos, razón por la que se ha definido como **factor de saciedad** o **anorexina**. La CCK y otros factores similares han generado gran interés en la industria farmacéutica, en la

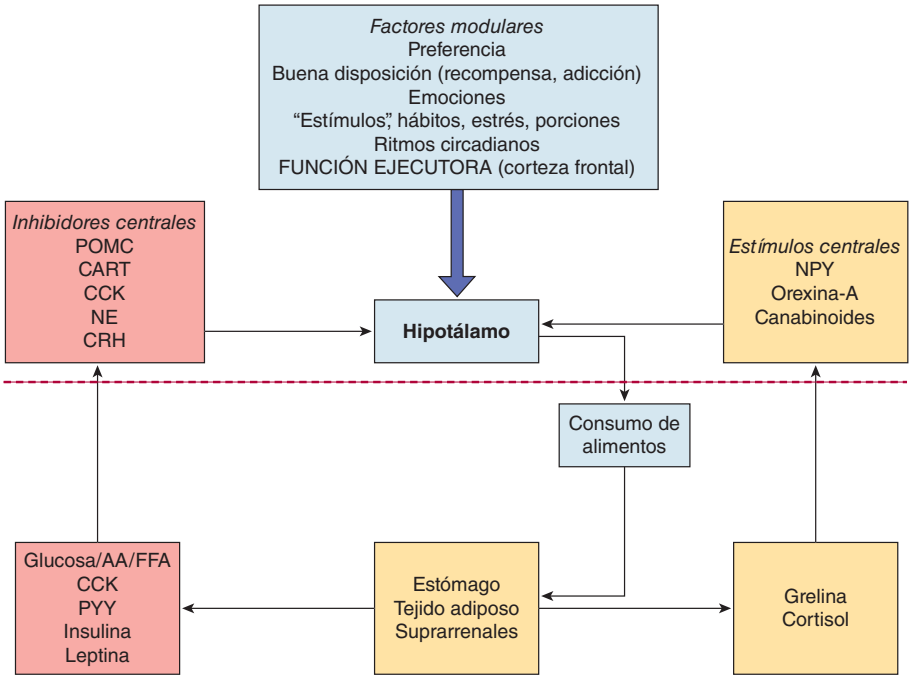


FIGURA 26-9 **Resumen de los mecanismos que controlan la ingestión de alimentos.** Los estímulos periféricos y sus inhibidores, liberados con anticipación o en respuesta a la ingestión de alimentos, cruzan la barrera hematoencefálica (señalada por la línea roja de guiones) y activan la liberación, la síntesis (o ambas) de los factores centrales en el hipotálamo, que intensifican o disminuyen la ingestión ulterior de alimentos. El consumo de comida también puede ser modulado por señales que provienen de centros superiores como se muestra en el esquema. En él no se incluye el hecho de que las orexinas periféricas disminuyan la producción de inhibidores centrales y viceversa. (Reproducido con autorización del Dr. Samuel Klein, Washington University.)

RECUADRO CLÍNICO 26-3

Obesidad

La obesidad es el problema nutricional más frecuente y más costoso en Estados Unidos. Un indicador conveniente y fiable de la grasa corporal es el **índice de masa corporal** (**BMI**), que es el peso corporal (en kilogramos) dividido entre el cuadrado de la talla (en metros). Los valores mayores de 25 son anormales. Los individuos con valores de 25 a 30 tienen sobrepeso y los que muestran valores de >30 son obesos. En Estados Unidos, 34% de la población tiene sobrepeso y 34% es obesa. La frecuencia de la obesidad también está aumentando en otros países. De hecho, el Worldwatch Institute ha calculado que aunque el hambre sigue siendo un problema en muchas partes del mundo, el número de personas con sobrepeso en el mundo en la actualidad es tan grande como el número de personas con desnutrición. La obesidad constituye un problema en virtud de sus complicaciones. Se relaciona con ateroesclerosis acelerada y una mayor frecuencia de enfermedades de la vesícula biliar y de otros órganos. Su relación con la diabetes tipo 2 es muy notable. A medida que aumenta el peso, la resistencia a la insulina se incrementa y aparece la diabetes. Por lo menos en algunos casos, se restablece la tolerancia a la glucosa cuando se adelgaza. Además, las tasas de mortalidad por muchos tipos de cáncer aumentan en los individuos obesos. Las causas de la elevada incidencia de obesidad en la población general probablemente son múltiples. Los estudios de gemelos criados por separado muestran un componente genético definido. Se ha señalado que a través de gran parte de la evolución humana, las hambrunas han sido frecuentes y los mecanismos que han permitido el mayor almacenamiento de energía en forma de grasa han tenido un valor para la supervivencia. Sin embargo, en la actualidad los alimentos son abundantes en muchos países y la capacidad para aumentar y retener las grasas se ha convertido en un problema. Según se indicó antes, la causa fundamental de la obesidad todavía es un exceso de aporte de energía en el alimento con respecto al consumo de energía. Si a los voluntarios humanos se les alimenta con una dieta hipercalórica fija, algunos aumentan de peso con más rapidez que otros, pero el aumento de peso más lento se debe a un mayor consumo de energía en forma de pequeños movimientos agitados (**termogénesis por actividad que no es ejercicio; NEAT**). El peso corporal por lo general aumenta a una velocidad lenta pero constante durante toda la vida adulta. La disminución de la actividad física es sin duda un factor que contribuye a este incremento, pero la menor sensibilidad a la leptina también puede desempeñar una función.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La obesidad ha alcanzado la condición de un grave problema médico y de salud pública, porque su tratamiento eficaz depende impresionantemente de modificaciones en el estilo de vida. El adelgazamiento a largo plazo se alcanza solo si se disminuye la ingestión de alimentos, se incrementa el consumo calórico o en circunstancias óptimas se emprende una combinación de ambos factores. El ejercicio solo rara vez es suficiente, porque induce típicamente a la persona a ingerir más calorías. Para personas muy obesas y que han presentado graves complicaciones clínicas como resultado, se han creado estrategas operatorias para disminuir el volumen del depósito gástrico, "esquivarlo" o realizar las dos maniobras. Con los procedimientos quirúrgicos mencionados se busca disminuir la cantidad de alimentos que tolera el individuo, pero puede tener efectos metabólicos muy intensos incluso antes de que se produzca la pérdida ponderal importante, tal vez como disminución de la producción de orexinas periféricas por el intestino. Las compañías farmacéuticas también exploran activamente a las características íntimas de orexinas y anorexinas para obtener fármacos que actúen en zonas centrales del sistema nervioso para modificar el consumo de alimentos (fig. 26-9).

esperanza de que sus derivados pudieran ser útiles como ayuda en las dietas, un objetivo que adquiere enorme urgencia ante la llamada "epidemia" de obesidad que se observa en países del hemisferio occidental **(recuadro clínico 26-3)**.

La leptina y la grelina son factores periféricos que actúan de manera recíproca en la ingestión de alimentos y han surgido como reguladores críticos en este sentido. Ambos activan sus receptores en el hipotálamo, que desencadenan las cascadas de señalización que culminan en cambios en la ingestión de alimentos. La leptina es producida por el tejido adiposo e informa el estado que guardan las reservas de grasa. Al aumentar de tamaño los adipocitos liberan cantidades mayores de leptina, lo que tiende a disminuir la ingestión de alimentos, en parte al incrementar la expresión de otros factores anorexígenos en el hipotálamo como la pro-opiomelanocortina (POMC); el transcripto regulado por cocaína y anfetamina (CART), la neurotensina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La leptina también estimula el metabolismo. Sin embargo, datos obtenidos de estudios en animales han indicado que es posible adquirir resistencia a los efectos de la leptina y en tal entorno persiste la ingestión de alimentos a pesar de contar con reservas adecuadas de grasa (o incluso cada vez mayores) situación que culmina en la obesidad.

Por otra parte, la grelina es predominantemente la **orexina** de acción rápida que estimula la ingestión de alimentos. Es producida de modo principal en el estómago y también en otros tejidos como el páncreas y las suprarrenales, en respuesta a cambios en el estado nutricional (las concentraciones de grelina circulante aumentan antes de consumir un alimento para disminuir después de dicha actividad). Se piensa que intervienen de manera predominante en el comienzo de la ingestión del alimento, a diferencia de los efectos a largo plazo de la leptina. Sin embargo, a semejanza de esta última, los efectos de la grelina surgen más bien por medio de acciones en el hipotálamo. Incrementa la síntesis, la liberación (o ambas) de orexinas centrales que incluyen el neuropéptido Y y los canabinoides, y suprime la capacidad de la leptina para estimular los factores anorexígenos expuestos en párrafos anteriores. La pérdida de la actividad de la grelina puede explicar en parte la eficacia de técnicas de derivación gástrica contra la obesidad. Su secreción también puede ser inhibida por la leptina,

lo cual destaca la reciprocidad de estas hormonas. Sin embargo, hay datos que sugieren que la capacidad de la leptina para aminorar la secreción de grelina se pierde en el marco de la obesidad.

PRINCIPIOS NUTRICIONALES Y METABOLISMO ENERGÉTICO

Los seres humanos oxidan carbohidratos, proteínas y grasas y generan principalmente CO_2, H_2O y la energía necesaria para todos los fenómenos vitales (recuadro clínico 26-3). También se producen CO_2, H_2O y la energía cuando el alimento se metaboliza fuera del cuerpo. Sin embargo, en el cuerpo, la oxidación no es una reacción semiexplosiva de un solo paso, más bien es un proceso gradual, complejo y lento denominado **catabolismo,** el cual libera energía en cantidades pequeñas utilizables. La energía puede almacenarse en el organismo en forma de compuestos de fosfato de alta energía especiales y en forma de proteínas, grasas y carbohidratos complejos sintetizados a partir de moléculas más simples. La formación de estas sustancias por procesos que captan en lugar de liberar energía se denomina **anabolismo.** Este capítulo consolida la función endocrina al proporcionar un breve resumen de la producción y la utilización de la energía y el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos.

ÍNDICE METABÓLICO

La cantidad de energía liberada por el catabolismo de los alimentos en el cuerpo es la misma que la liberada por la combustión del alimento fuera del cuerpo. La energía liberada por los procesos catabólicos del cuerpo es utilizada para mantener las funciones corporales, digerir y metabolizar los alimentos, la termorregulación y la actividad física. Se manifiesta en trabajo externo, calor y almacenamiento de energía:

$$\text{Gasto de energía} = \text{trabajo externo} + \text{almacenamiento de energía} + \text{calor}$$

La cantidad de energía liberada por unidad de tiempo es el **índice metabólico.** Las contracciones musculares isotónicas realizan trabajo a una eficiencia máxima que se aproxima a 50%.

$$\text{Eficiencia} = \frac{\text{Trabajo realizado}}{\text{Energía total consumida}}$$

Básicamente toda la energía de las contracciones isométricas se manifiesta por calor, dado que se realiza un trabajo externo mínimo o nulo (fuerza multiplicada por la distancia que la fuerza moviliza a una masa) (véase cap. 5). La energía es almacenada mediante la formación de compuestos de alta energía. La cantidad de energía almacenada es variable, pero en los individuos en ayuno es de 0 o negativo. Por tanto, en un individuo adulto que no ha comido recientemente y que no se está moviendo (o creciendo, reproduciéndose o lactando), todo el gasto de energía se manifiesta como calor.

CALORÍAS

La unidad estándar de la energía calórica es la **caloría (cal)**, que se define como la cantidad de energía calórica necesaria para elevar 1° la temperatura de 1 g de agua, de 15°C a 16°C. A esta unidad también se le denomina caloría gramo, caloría pequeña o caloría estándar. La unidad que suele utilizarse en fisiología y en medicina es la **kilocaloría (kcal),** que equivale a 1 000 cal.

Los valores calóricos de las partículas alimenticias comunes, según se miden en un calorímetro de bomba, son de 4.1 kcal/g de carbohidrato, 9.3 kcal/g de lípidos y 5.3 kcal/g de proteína. En el cuerpo, se obtienen valores similares para los carbohidratos y las grasas, pero la oxidación de las proteínas es incompleta y los productos terminales del catabolismo de las proteínas son la urea y los compuestos nitrogenados afines, además del CO_2 y el H_2O (véase más adelante). Por tanto, el valor calórico de la proteína en el organismo es de solo 4.1 kcal/g.

COCIENTE RESPIRATORIO (RQ)

El **cociente respiratorio (RQ)** es la proporción en equilibrio del volumen de CO_2 producido con el volumen de O_2 consumido por unidad de tiempo. Debe distinguirse del **cociente de intercambio respiratorio (R),** que es la proporción de CO_2 con O_2 en un determinado momento independientemente de que se haya o no alcanzado el equilibrio. R es afectado por otros factores además del metabolismo. Se puede calcular el RQ y el R a partir de las reacciones que ocurren fuera del organismo, para órganos y tejidos individuales lo mismo que para todo el cuerpo. El RQ de los carbohidratos es de 1.00 y el de los lípidos es cerca de 0.70. Esto se debe a que el H y el O están presentes en el carbohidrato en las mismas proporciones que en el agua, en tanto que en las diversas grasas, se necesita O_2 adicional para la formación de H_2O.

Carbohidrato:

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$$
(glucosa)
$$RQ = 6/6 = 1.00$$

Lípidos:

$$2C_{51}H_{98}O_6 + 145O_2 \rightarrow 102CO_2 + 98H_2O$$
(tripalmitina)
$$RQ = 102/145 = 0.703$$

Determinar el RQ de la proteína en el organismo es un procedimiento complejo pero se ha calculado un valor promedio de 0.82. Las cantidades aproximadas de carbohidratos, proteínas y lípidos que son oxidados en el organismo en un determinado momento pueden calcularse a partir del RQ y la excreción urinaria de nitrógeno. El RQ y el R para todo el organismo difieren en diversos estados. Por ejemplo, durante la hiperventilación, el R aumenta en virtud de que se está expulsando CO_2. Durante el ejercicio vigoroso, el R puede llegar a 2.00 en virtud de que se está exhalando CO_2 y el ácido láctico derivado de la glucólisis anaerobia se está convirtiendo en CO_2 (véase más adelante). Después del ejercicio, el R puede descender por algunos momentos a 0.50 o menos. En la acidosis metabólica, el R aumenta en virtud de que la compensación respiratoria de la acidosis hace que se eleve la cantidad de CO_2 exhalado (véase cap. 35). En la acidosis grave, el R puede ser mayor de 1.00. En la alcalosis metabólica, el R desciende.

El consumo de O_2 y la producción de CO_2 de un órgano puede calcularse en equilibrio multiplicando su flujo sanguíneo por unidad de tiempo por las diferencias arteriovenosas de O_2 y CO_2 a través del órgano, y después se puede calcular el RQ. Los datos sobre el RQ de órganos independientes son de considerable interés para deducir los fenómenos metabólicos que ocurren en ellos. Por ejemplo, regularmente el RQ del cerebro es 0.97 a 0.99, lo que indica que su combustible principal pero no único es el carbohidrato. Durante la secreción del jugo gástrico, el estómago tiene un R negativo porque capta más CO_2 de la sangre arterial que el que vierte en la sangre venosa (véase cap. 25).

FACTORES QUE AFECTAN AL ÍNDICE METABÓLICO

El índice metabólico es afectado por muchos factores **(cuadro 26-2)**. El más importante es el esfuerzo muscular. El consumo de O_2 se eleva no solo durante el esfuerzo sino también por el tiempo que sea necesario para compensar la deuda de O_2 (véase cap. 5). Los alimentos recientemente ingeridos también aumentan el índice metabólico debido a su **acción dinámica específica (SDA)**. La SDA de un alimento es el consumo de energía obligatorio que ocurre durante su asimilación en el organismo. Se requieren 30 kcal para asimilar la cantidad de proteínas suficiente para elevar el índice metabólico 100 kcal; 6 kcal para asimilar una cantidad similar de carbohidratos, y 5 kcal para asimilar una cantidad idéntica de lípidos. No se conoce bien la causa de la SDA, que puede durar hasta seis horas.

Otro factor que estimula el metabolismo es la temperatura ambiental. La curva que relaciona el índice metabólico con la temperatura ambiental tiene forma de U. Cuando la temperatura ambiental es menor que la corporal, se activan mecanismos conductores de calor como los escalofríos, y aumenta el índice metabólico. Cuando la temperatura es tan alta que eleva la temperatura corporal, por lo general se aceleran los procesos metabólicos y el índice metabólico aumenta casi 14% por cada grado centígrado de elevación.

El índice metabólico determinado en reposo en una habitación a una temperatura cómoda en la zona termoneutral 12 a 14 horas después de la última comida se denomina el **índice metabólico basal (BMR)**. Este valor desciende casi 10% durante el sueño y hasta 40% durante el ayuno prolongado. El índice durante las actividades diurnas normales, desde luego, es más alto que el BMR en virtud de la actividad muscular y la ingestión de alimentos. Suele afirmarse que el **índice metabólico máximo** que se alcanza durante el ejercicio es 10 veces mayor que el BMR, pero los deportistas entrenados pueden aumentar su índice metabólico hasta 20 veces.

El BMR de un varón de talla promedio es de casi 2 000 kcal/día. Los animales de gran tamaño tienen BMR absolutos más elevados, pero la proporción del BMR con el peso corporal en los animales pequeños es mucho mayor. Una variable que se correlaciona bien con el índice metabólico en las diferentes especies es el área de superficie corporal. Esto sería de esperarse porque el intercambio de calor ocurre en la superficie del cuerpo. La relación real con el peso corporal (W) sería:

$$BMR = 3.52W^{0.67}$$

Sin embargo, mediciones repetidas por múltiples investigadores han demostrado un exponente más elevado, que promedia 0.75:

$$BMR = 3.52W^{0.75}$$

Por consiguiente, la pendiente de la línea que relaciona el índice metabólico con el peso corporal es más pronunciada de lo que sería si la relación se debiera únicamente al área corporal. Existen muchas controversias con respecto a la causa de la mayor pendiente pero no se han dilucidado.

Para la aplicación clínica, el BMR suele expresarse como un porcentaje de aumento o disminución por encima o por debajo de una serie de valores normales que generalmente se utilizan como de referencia. Por consiguiente, un valor de +65 significa que el BMR del individuo es 65% mayor de la norma para la edad y el sexo correspondientes. La disminución del metabolismo que depende de la pérdida de peso corporal es la explicación parcial del hecho de que cuando una persona trata de adelgazar, al inicio la pérdida ponderal es rápida para después lentificarse.

CUADRO 26-2 Factores que afectan al índice metabólico

Ejercicio muscular durante o justo antes de la medición
Ingestión reciente de alimento
Temperatura ambiental elevada o baja
Talla, peso y área de superficie
Sexo
Edad
Crecimiento
Reproducción
Lactancia
Estado emocional
Temperatura corporal
Concentraciones sanguíneas de hormonas tiroideas
Concentraciones de adrenalina y noradrenalina en la circulación sanguínea

EQUILIBRIO ENERGÉTICO

La primera ley de la termodinámica, el principio que señala que la energía no se crea ni se destruye sino que solo se transforma, es aplicable a los organismos vivientes lo mismo que a los sistemas inanimados. Por tanto, se puede hablar de un **equilibrio de la energía** entre el consumo calórico y el gasto de energía. Si el contenido calórico de los alimentos ingeridos es menor que el gasto de energía, es decir, si el equilibrio es negativo, se utilizan las reservas endógenas. El glucógeno, las proteínas corporales y las grasas son catabolizados y el individuo pierde peso. Si el valor calórico del consumo de alimento supera la pérdida de energía por calor y trabajo, y el alimento se digiere y se absorbe en forma apropiada, es decir, si el equilibrio es positivo, se almacena energía y el individuo aumenta de peso.

Para equilibrar el gasto basal de manera que puedan realizarse las tareas que consumen energía y que son esenciales para la vida, el adulto promedio debe ingerir alrededor de 2 000 kcal/día. Las necesidades calóricas por arriba del nivel basal dependen de la actividad del individuo. El estudiante sedentario promedio (o profesor)

RECUADRO CLÍNICO 26-4

El síndrome de absorción deficiente (malabsorción)

Las funciones de digestión y absorción del intestino delgado son esenciales para la vida. Sin embargo, la capacidad digestiva y de absorción del intestino es mayor que la necesaria para la función normal (la **reserva anatómica**). La resección de segmentos cortos del yeyuno o del íleon por lo general no causa síntomas graves y ocurre hipertrofia e hiperplasia compensadora de la mucosa residual. Sin embargo, cuando se extirpa más de 50% de intestino delgado o se realiza una derivación (**síndrome de intestino corto),** disminuye la absorción de nutrientes y vitaminas a un grado que es muy difícil evitar la desnutrición y la consunción (**malabsorción**). La extirpación del íleon terminal también impide la absorción de ácidos biliares, lo cual a su vez origina deficiencia en la absorción de grasas. También produce diarrea porque las sales biliares que no se absorben entran en el colon, donde activan la secreción de cloruro (véase cap. 25). Otras complicaciones de la resección intestinal o de la derivación intestinal comprenden hipocalcemia, artritis, hiperuricemia y posiblemente infiltración adiposa del hígado, seguida de cirrosis. Diversos procesos patológicos también pueden alterar la absorción sin pérdida de la longitud intestinal. El tipo de deficiencia que se produce a veces se denomina **síndrome de absorción deficiente (malabsorción).** Este patrón varía un poco según la causa, pero puede comprender absorción deficiente de aminoácidos con una notable emaciación corporal y, tarde o temprano, hipoproteinemia y edema. También se deprime la absorción de carbohidratos y de grasas. Dada la absorción defectuosa de las grasas, las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K) no se absorben en cantidades adecuadas. Uno de los trastornos más interesantes que produce el síndrome de absorción deficiente es la enfermedad autoinmunitaria (**enfermedad celíaca**). Esta se presenta en individuos con predisposición genética que tienen el antígeno HLA-DQ2 o DQ8 del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II (véase cap. 3). En estos individuos, el gluten y las proteínas íntimamente relacionadas hacen que las células T intestinales presenten una respuesta inmunitaria inadecuada que lesiona a las células epiteliales del intestino y produce un aplanamiento de las vellosidades y de la mucosa. Las proteínas se encuentran en el trigo, el centeno, la cebada y en menor grado en la avena (pero no en el arroz ni en el maíz). Cuando los granos que contienen gluten se eliminan de la dieta, por lo general se normaliza la función intestinal.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento del síndrome de malabsorción depende de la causa primaria. En la enfermedad celiaca la mucosa se normaliza si se excluyen estrictamente de la alimentación los alimentos que contienen gluten, si bien es una medida difícil de alcanzar. La diarrea que acompaña a la malabsorción de ácidos biliares se trata con una resina (colestiramina) que se une a los ácidos biliares en el interior de las asas intestinales e impide su acción secretora en los colonocitos. Se pueden administrar tales compuestos a los pacientes que muestran deficiencia de vitaminas liposolubles en la forma de derivados hidrosolubles. En casos graves de síndrome de intestino corto se necesita a veces administrar nutrientes por vía parenteral. Ha surgido la esperanza de que el trasplante de yeyunoíleon al final se torne una técnica de realización cotidiana, pero, por supuesto, el trasplante conlleva desventajas a largo plazo y también exige que se cuente con un abasto fiable de tejidos donados.

necesita otras 500 kcal, en tanto que un leñador necesita hasta 3 000 kcal adicionales por día.

NUTRICIÓN

El objetivo de la ciencia de la nutrición es determinar los tipos y las cantidades de alimento que favorecen la salud y el bienestar. Esto comprende no solo los problemas de desnutrición sino también los de sobrenutrición, gusto y disponibilidad (recuadro clínico 26-4). Sin embargo, determinadas sustancias son componentes esenciales de cualquier dieta humana. Muchos de estos compuestos se han mencionado en secciones previas de este capítulo y más adelante se presenta un breve resumen de los componentes de la alimentación que son esenciales y convenientes.

COMPONENTES ESENCIALES DE LA ALIMENTACIÓN

Una alimentación óptima incluye, además de agua suficiente (véase cap. 37), calorías, proteínas, lípidos, minerales y vitaminas en proporciones adecuadas.

CONSUMO Y DISTRIBUCIÓN CALÓRICA

Como se indicó antes, el valor calórico del consumo de alimentos debe ser aproximadamente equivalente a la energía que se consume para mantener el peso corporal. Además de las 2 000 kcal/día necesarias para satisfacer las necesidades basales, se necesitan 500 a 2 500 kcal/día (o más) para cumplir con las demandas energéticas de las actividades cotidianas.

La distribución de las calorías entre carbohidratos, proteínas y lípidos, está determinada en parte por los factores fisiológicos y en parte por aspectos relacionados con el gusto y la economía. Es conveniente el consumo de proteína diaria de 1 g/kg de peso corporal para suministrar los ocho aminoácidos esenciales y otros aminoácidos. También es importante la procedencia de la proteína. Las **proteínas grado I,** proteínas animales de la carne, el pescado, los productos lácteos y los huevos, contienen aminoácidos aproximadamente en las proporciones que son necesarias para la síntesis proteínica y otros usos. Algunas de las proteínas vegetales también son de grado I, pero la mayoría son **grado II** porque aportan diferentes proporciones de aminoácidos y algunas carecen de uno o más de los esenciales. Las necesidades proteínicas pueden satisfacerse con una mezcla de proteínas grado II, pero el consumo debe ser considerable a consecuencia del desperdicio de aminoácidos.

Los lípidos son la forma más compacta de alimento, ya que aportan 9.3 kcal/g. Sin embargo, a menudo también son los más costosos. De hecho, a nivel internacional hay una correlación positiva razonablemente satisfactoria entre el consumo de lípidos y el nivel de vida. En el pasado, las dietas de tipo occidental han contenido grandes cantidades de los mismos (100 g/día o más). Las pruebas que indican que un cociente de grasas insaturadas/saturadas elevado en la dieta es de utilidad para evitar la ateroesclerosis y el interés actual en prevenir la obesidad pueden modificar esto. Las comunidades indígenas de Centroamérica y Sudamérica donde el maíz (carbohidrato) es la base de la alimentación, los adultos viven sin efectos nocivos por años con un consumo muy bajo de lípidos. Por tanto, siempre y cuando se satisfagan las necesidades de ácidos grasos esenciales, al parecer un consumo bajo de grasas no es nociva y es conveniente una dieta baja en grasas saturadas.

Los carbohidratos son la fuente más económica de calorías y proporcionan 50% o más de las calorías en casi todos los tipos de alimentación. En la dieta estadounidense de clase media promedio, alrededor de 50% de las calorías se deriva de carbohidratos, 15% de las proteínas y 35% de los lípidos. Al calcular las necesidades alimentarias, suelen satisfacerse primero las necesidades de proteína y luego dividir las calorías restantes entre los lípidos y los carbohidratos, dependiendo del gusto, los ingresos económicos y otros factores. Por ejemplo, un hombre de 65 kg que realiza actividades moderadas necesita alrededor de 2 800 kcal/día. Debería consumir por lo menos 65 g de proteínas/día, lo que proporciona 267 (65 × 4.1) kcal. Parte de esta debería ser proteína grado I. Una cifra razonable para el consumo de lípidos es de 50 a 60 g. El resto de las necesidades calóricas suelen cumplirse mediante el aporte de carbohidratos.

NECESIDADES DE MINERALES

Se deben ingerir diversos minerales al día para mantener el estado de salud. Aparte de aquellos para los cuales están establecidos los aportes dietéticos diarios recomendados, deben incluirse diversos oligoelementos diferentes. Los oligoelementos se definen como los elementos que se encuentran en los tejidos en cantidades diminutas. En el **cuadro 26-3** se enumeran los que se consideran esenciales para la vida, por lo menos en los animales de experimentación. En el ser humano, la deficiencia de hierro produce anemia. El cobalto es parte de la molécula de la vitamina B_{12} y una deficiencia de esta vitamina desencadena anemia megaloblástica (véase cap. 31). La deficiencia de yodo produce trastornos tiroideos (véase cap. 19). La deficiencia de cinc es causa de úlceras cutáneas, depresión de las respuestas inmunitarias y enanismo hipogonadal. La deficiencia de cobre produce anemia y cambios en la osificación. La deficiencia de cromo produce resistencia a la insulina. La deficiencia de flúor aumenta la frecuencia de caries dental.

CUADRO 26-3 Oligoelementos considerados esenciales para la vida

Arsénico	Manganeso
Cinc	Molibdeno
Cobalto	Níquel
Cobre	Selenio
Cromo	Silicio
Flúor	Vanadio
Hierro	Yodo

En cambio, algunos minerales pueden ser tóxicos cuando se encuentran en cantidades excesivas en el organismo. Por ejemplo, en la hemocromatosis se observa sobrecarga intensa de hierro con la aparición de efectos tóxicos, y es una enfermedad en que se perturban genéticamente los mecanismos homeostáticos normales que regulan la captación de dicho mineral de los alimentos (fig. 26-8). En forma similar, el exceso de cobre ocasiona daño cerebral (enfermedad de Wilson). El sodio y el potasio también son minerales esenciales, pero su inclusión es de interés académico porque es muy difícil preparar una dieta libre de sodio o libre de potasio. Una dieta baja en sal es bien tolerada por periodos prolongados debido a los mecanismos compensadores que conservan Na^+.

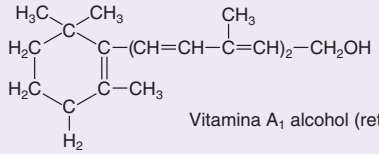
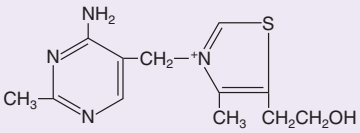
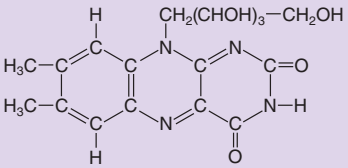
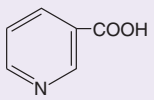
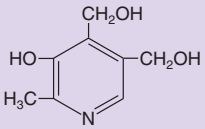
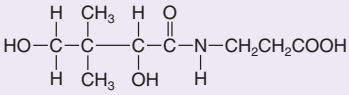
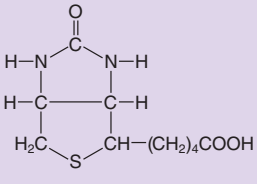
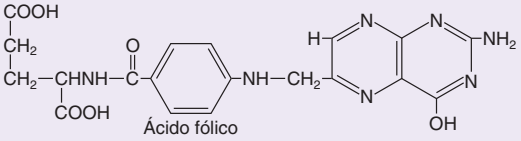
VITAMINAS

Las vitaminas se descubrieron cuando se observó que algunas dietas que tenían cantidades adecuadas en calorías, aminoácidos esenciales, grasas y minerales no conservaban las funciones sanas (p. ej., los marineros hacían largos viajes sin tener acceso a frutas y verduras frescas). El término **vitamina** en la actualidad se utiliza para designar cualquier componente orgánico de la alimentación que es necesario para la vida, la salud y el crecimiento; que no funcione mediante el aporte de energía.

Puesto que existen diferencias menores en el metabolismo entre las especies de mamíferos, algunas sustancias son vitaminas en una especie y no en otra. En el **cuadro 26-4** se enumeran la procedencia y las funciones de las principales vitaminas para el ser humano. La mayoría de las vitaminas tiene funciones importantes en el metabolismo intermediario o en el metabolismo especial de los diversos órganos o sistemas. Las que son hidrosolubles (complejo de vitamina B y vitamina C) se absorben fácilmente, pero las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E y K) no se absorben bien cuando no se dispone de bilis y/o de lipasa pancreática. Parte del consumo de lípidos con los alimentos es necesaria para su absorción y en la ictericia obstructiva o en las enfermedades del páncreas exocrino pueden presentarse deficiencias de vitaminas liposolubles aun cuando su aporte sea adecuado. La vitamina A y la D se unen a las proteínas de transporte presentes en la circulación. La forma α tocoferol de la vitamina E normalmente está unida a los quilomicrones. En el hígado, se transfiere a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y se distribuyen en los tejidos por una proteína de transporte de α tocoferol. Cuando esta proteína es anormal debido a la mutación de su gen en el ser humano, hay una deficiencia celular de vitamina E y aparece un trastorno similar al de la ataxia de Friedreich. Recientemente se han aislado dos transportadores de ácido L-ascórbico dependientes de Na^+. Uno se descubrió en los riñones, los intestinos y el hígado, y el otro, en el cerebro y los ojos.

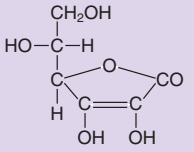
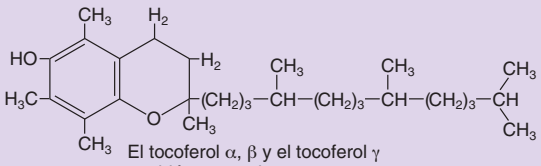
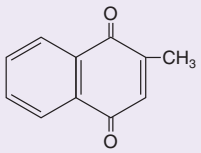
En el cuadro 26-4 se enumeran las enfermedades causadas por la deficiencia de cada una de las vitaminas. Sin embargo, conviene recordar sobre todo en vista de las campañas de publicidad para las pastillas y suplementos de vitaminas, que las dosis muy altas de vitaminas liposolubles son en definitiva, tóxicas. La **hipervitaminosis A** se caracteriza por anorexia, cefalea, hepatosplenomegalia, irritabilidad, dermatitis descamativa, pérdida del cabello en placas, ostalgias

CUADRO 26-4 Vitaminas esenciales o probablemente esenciales para la nutrición humana[a]

Vitamina	Acción	Síntomas de deficiencia	Procedencia	Estructura química
A (A_1, A_2)	Componentes de los pigmentos visuales (véase cap. 9: Vista); necesarias para el desarrollo fetal y para el desarrollo celular durante toda la vida	Ceguera nocturna, piel seca	Verduras y frutas amarillas	 Vitamina A_1 alcohol (retinol)
Complejo B				
Tiamina (vitamina B_1)	Cofactor en la descarboxilación	Beriberi y neuritis	Hígado, granos de cereal no refinados	
Riboflavina (vitamina B_2)	Componente de las flavoproteínas	Glositis y queilosis	Hígado y leche	
Niacina	Componente de NAD^+ y $NADP^+$	Pelagra	Hongos, carne magra e hígado	 Puede ser sintetizada en el organismo a partir del triptófano
Piridoxina (vitamina B_6)	Forma el grupo prostético de determinadas descarboxilasas y transaminasas. En el cuerpo se convierte en fosfato de piridoxa y fosfato de piridoxamina	Convulsiones e hiperirritabilidad	Hongos, trigo, maíz e hígado	
Ácido pantoténico	Componente de CoA	Dermatitis, enteritis, alopecia e insuficiencia suprarrenal	Huevos, hígado y hongos	
Biotina	Cataliza la "fijación" de CO_2 (en la síntesis de ácidos grasos, etc.)	Dermatitis y enteritis	Yema de huevo, hígado y tomates	
Folato (ácido fólico) y compuestos afines	Coenzimas para el transporte de "1-carbono"; participa en las reacciones de metilación	Esprúe y anemia. Defecto del tubo neural en niños nacidos de mujeres con deficiencia de folato	Verduras frondosas verdes	 Ácido fólico

(continúa)

CUADRO 26-4 Vitaminas esenciales o probablemente esenciales para la nutrición humana[a] *(continuación)*

Vitamina	Acción	Síntomas de deficiencia	Procedencia	Estructura química
Cianocobalamina (vitamina B_{12})	Coenzima en el metabolismo de los aminoácidos. Estimula la eritropoyesis	Anemia perniciosa (véase cap. 25: Generalidades de la función y regulación del tubo digestivo)	Hígado, carne, huevos y leche	Complejo de cuatro anillos pirrólicos sustituidos, alrededor de un átomo de cobalto (véase cap. 25: Generalidades de la función y la regulación del tubo digestivo)
C	Mantiene los iones metálicos prostético en su forma reducida, depura radicales libres	Escorbuto	Frutas cítricas, verduras frondosas verdes	 El ácido ascórbico (sintetizado por la mayoría de los mamíferos excepto los cobayos y los primates, incluidos los seres humanos)
Grupo D	Aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato (véase cap. 21: Control hormonal del metabolismo de calcio y fosfatos y fisiología ósea)	Raquitismo	Hígado de pescado	Familia de los esteroles (véase cap. 21: Control hormonal del metabolismo de calcio y fosfatos y fisiología ósea
Grupo E	Anticoagulantes; ¿cofactores en el transporte de electrones en la cadena del citocromo?	Ataxia y otros síntomas y signos de disfunción espinocerebelosa	Leche, huevos, carne y verduras frondosas	 El tocoferol α, β y el tocoferol γ también son activos
Grupo K	Cataliza la carboxilación y de los residuos de ácido glutámico sobre diversas proteínas que intervienen en la coagulación sanguínea	Fenómenos hemorrágicos	Verduras frondosas verdes	 Vitamina K_3; un gran número de compuestos similares tienen actividad biológica

[a]La colina es sintetizada en el organismo en pequeñas cantidades, pero recientemente se ha añadido a la lista de nutrientes esenciales.

e hiperostosis. La intoxicación aguda por vitamina A fue descrita inicialmente por los exploradores del ártico, quienes presentaban cefalea, diarrea y mareos después de consumir hígado de oso polar. El hígado de este animal es muy rico en vitamina A. La **hipervitaminosis D** se relaciona con pérdida de peso, calcificación de muchos tejidos blandos y finalmente insuficiencia renal. La **hipervitaminosis K** se caracteriza por alteraciones gastrointestinales y anemia. Se ha considerado que las dosis altas de vitaminas hidrosolubles tienen menos probabilidades de causar problemas porque se eliminan con rapidez del organismo. Sin embargo, se ha demostrado que la ingestión de megadosis de piridoxina (vitamina B_6) puede producir neuropatía periférica.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Una comida mixta típica consta de carbohidratos, proteínas y lípidos (estos últimos en su mayor parte en forma de triglicéridos). Cada uno de ellos debe ingerirse para permitir su absorción hacia el organismo. Moléculas específicas transportan los productos de la digestión hacia el organismo.
- En la absorción de los carbohidratos, el epitelio solo puede transportar monómeros, en tanto que en el caso de las proteínas, se pueden absorber péptidos cortos además de aminoácidos.
- El mecanismo de digestión de proteínas, que depende mucho de las proteasas presentes en el jugo pancreático, funciona de tal manera que estas enzimas no son activadas hasta que llegan sus sustratos a la luz del intestino delgado. Esto se logra por la localización restringida de una enzima activadora, la enterocinasa.
- Los lípidos encaran dificultades especiales para su absorción dado que son hidrófobos. Los ácidos biliares estabilizan los productos de la lipólisis en micelas y aceleran su capacidad para difundirse a la superficie epitelial. La absorción de los triglicéridos es favorecida por este mecanismo, en tanto que la del colesterol y de las vitaminas liposolubles absolutamente lo necesita.

- El catabolismo de los nutrientes aporta energía al organismo de una manera controlada mediante oxidaciones y otras reacciones que ocurren en forma gradual.
- Es importante una alimentación equilibrada para la salud y determinadas sustancias obtenidas de la alimentación son esenciales para la vida. El valor calórico del aporte alimentario debe ser aproximadamente equivalente al consumo de energía para que se logre una homeostasis.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. La absorción máxima de ácidos grasos de cadena corta producidos por las bacterias ocurre en:
   A. estómago
   B. duodeno
   C. yeyuno
   D. íleon
   E. colon.
2. Una mujer premenopáusica físicamente activa solicitó orientación de su médico familiar en cuanto a las medidas por tomar para asegurar la disponibilidad adecuada de calcio de alimientos, para asegurar su salud ósea en etapas ulteriores de la vida. De los siguientes componentes de la alimentación: ¿cuál incrementa la captación de calcio?
   A. Proteínas
   B. Oxalatos
   C. Hierro
   D. Vitamina D
   E. Sodio.
3. Un niño que manifiesta ausencia congénita de enterocinasa presentaría una disminución habitual en:
   A. frecuencia de pancreatitis
   B. absorción de glucosa
   C. reabsorción de ácidos biliares
   D. pH gástrico
   E. absorción de proteínas.
4. En la enfermedad de Hartnup (un defecto del transporte de aminoácidos neutros), los pacientes no presentan deficiencia de estos aminoácidos gracias a la actividad de:
   A. PepT1
   B. peptidasas del borde en cepillo
   C. Na^+, K^+ ATPasa
   D. regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)
   E. tripsina.
5. Un recién nacido es llevado al pediatra a causa de diarrea grave que se agrava al alimentarse. Los síntomas disminuyen cuando los nutrientes se administran por vía intravenosa. Lo más probable es que el niño tenga una mutación en cuál de los siguientes transportadores intestinales:
   A. Na^+, K^+ ATPasa
   B. NHE3
   C. SGLT-1
   D. H^+, K^+ ATPasa
   E. NKCC1.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Andrews NC: Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999;341:1986.

Chong L, Marx J: Lipids in the limelight. Science 2001;294:1861.

Farrell RJ, Kelly CP: Celiac sprue. N Engl J Med 2002;346:180.

Hofmann AF: Bile acids: The good, the bad, and the ugly. News Physiol Sci 1999;14:24.

Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML: The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: A review. Obesity Rev 2007;8:21.

Levitt MD, Bond JH: Volume, composition and source of intestinal gas. Gastroenterology 1970;59:921.

Mann NS, Mann SK: Enterokinase. Proc Soc Exp Biol Med 1994;206:114.

Meier PJ, Stieger B: Molecular mechanisms of bile formation. News Physiol Sci 2000;15:89.

Topping DL, Clifton PM: Short-chain fatty acids and human colonic function: Select resistant starch and nonstarch polysaccharides. Physiol Rev 2001;81:1031.

Wright EM: The intestinal Na^+/glucose cotransporter. Annu Rev Physiol 1993;55:575.

CAPÍTULO 27

Motilidad gastrointestinal

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Enunciar las principales formas de motilidad del tubo digestivo y su participación en la digestión y la excreción.
- Distinguir entre el peristaltismo y la segmentación.
- Explicar los fundamentos eléctricos de las contracciones gastrointestinales y la importancia de la actividad eléctrica básica en el control de los tipos de motilidad.
- Describir de qué manera se modifica la motilidad gastrointestinal durante el ayuno.
- Comprender cómo se deglute el alimento y se transporta hacia el estómago.
- Definir los factores que controlan el vaciamiento gástrico y el vómito.
- Definir de qué manera los tipos de motilidad del colon contribuyen a su función para desecar y evacuar las heces.

INTRODUCCIÓN

Las funciones digestiva y de absorción del sistema digestivo descritas en el capítulo previo dependen de diversos mecanismos que reblandecen el alimento, lo propulsan a lo largo del tubo digestivo (cuadro 27-1) y lo mezclan con la bilis hepática almacenada en la vesícula biliar y las enzimas digestivas que secretan las glándulas salivales y el páncreas. Algunos de estos mecanismos dependen de las propiedades intrínsecas del músculo liso intestinal. Otros implican la operación de reflejos en los que participan las neuronas intrínsecas del intestino, los reflejos que implican al sistema nervioso central (SNC), los efectos paracrinos de los mensajeros químicos y las hormonas gastrointestinales.

Biblioteca Médica Virtual

TIPOS GENERALES DE MOTILIDAD

PERISTALTISMO

El peristaltismo es una respuesta refleja que se inicia cuando la pared intestinal se estira por el contenido luminal, y se presenta en todos los segmentos del tubo digestivo desde el esófago hasta el recto. El estiramiento inicia una contracción circular por detrás del estímulo y una zona de relajación por el frente del mismo (fig. 27-1). La onda de contracción se desplaza luego en dirección caudal, propulsando el contenido de la luz hacia delante a velocidades que varían de 2 a 25 cm/s. La actividad peristáltica puede aumentar o disminuir por los impulsos nerviosos autónomos que llegan al intestino, pero su presentación es independiente de la inervación extrínseca. En realidad, el avance del contenido no se bloquea con la resección y anastomosis de un segmento de intestino en su posición original y solo se bloquea cuando se invierte el segmento antes de volverlo a anastomosar. El peristaltismo es un ejemplo excelente de la actividad integrada del sistema nervioso entérico. Al parecer el estiramiento local libera serotonina, la cual activa a las neuronas sensoriales que a su vez activan al plexo mientérico. Las neuronas colinérgicas que transcurren en dirección retrógrada en el plexo mencionado activan a otras que liberan la sustancia P y la acetilcolina, lo cual origina la contracción de músculo liso detrás del bolo alimenticio. Al mismo tiempo, las neuronas colinérgicas que transcurren en dirección anterógrada activan a sus semejantes que secretan óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal polypeptide*) y así genera la relajación por delante del estímulo.

CUADRO 27-1 Longitudes medias de diversos segmentos del tubo digestivo medidos por sonda en seres humanos vivos

Segmento	Longitud (cm)
Faringe, esófago y estómago	65
Duodeno	25
Yeyuno e íleon	260
Colon	110

Datos de Hirsch JE, Ahrens EH Jr, Blankenhorn DH: Measurement of human intestinal length in vivo and some causes of variation. Gastroenterology 1956;31:274.

SEGMENTACIÓN Y MEZCLA

Cuando un alimento está presente en el intestino, el sistema nervioso entérico promueve un tipo de motilidad que está relacionado con el peristaltismo, pero cuyo propósito es retardar el movimiento del contenido intestinal a lo largo de todo el tubo digestivo para dar tiempo a la digestión y a la absorción (fig. 27-1). A este tipo de motilidad se le conoce como segmentación y permite una amplia mezcla del contenido intestinal (conocido como quimo) con los jugos digestivos. Un segmento del intestino se contrae en ambos extremos y luego ocurre una segunda contracción en el centro del segmento para forzar el desplazamiento del quimo hacia atrás y hacia delante. Por consiguiente, a diferencia del peristaltismo, en la segmentación se presenta un movimiento retrógrado del quimo de manera sistemática. Este tipo de mezcla persiste en tanto los nutrimentos permanezcan en la luz para absorberse. Se supone que refleja una actividad programada del intestino determinada por el sistema nervioso entérico y puede presentarse independientemente de los impulsos centrales, aunque estos últimos pueden modularla.

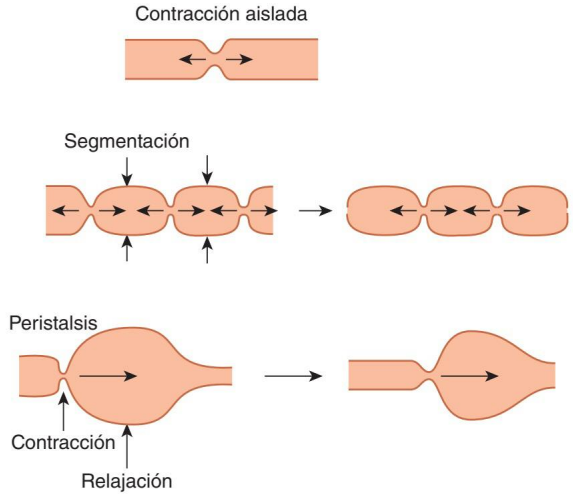


FIGURA 27-1 Tipos de motilidad y propulsión gastrointestinal. Una contracción aislada desplaza el contenido en sentido oral y aboral. La segmentación mezcla el contenido en un breve segmento del intestino, según lo indica la secuencia de tiempo de izquierda a derecha. En el diagrama de la izquierda, las flechas verticales indican los lugares de contracción subsiguiente. El peristaltismo implica tanto contracción como relajación y desplaza el contenido en dirección aboral.

ACTIVIDAD ELÉCTRICA BÁSICA Y REGULACIÓN DE LA MOTILIDAD

Con excepción del esófago y de la porción proximal del estómago, el músculo liso del tubo digestivo tiene fluctuaciones rítmicas espontáneas en el potencial de membrana entre –65 y –45 mV, aproximadamente. Este **ritmo eléctrico básico (BER, *basic electrical rhythm*)** lo inician las **células intersticiales de Cajal,** células mesenquimatosas estrelladas marcapaso con características similares al músculo liso que emiten múltiples ramificaciones hacia el músculo liso intestinal. En el estómago y el intestino delgado, estas células están situadas en la capa muscular externa circular cerca del plexo mientérico; en el colon, están situadas en el borde submucoso de la capa muscular circular. En el estómago y en el intestino delgado, hay un gradiente descendente en la frecuencia de activación del marcapaso y al igual que en el corazón, suele dominar el marcapaso con la frecuencia más alta.

El ritmo eléctrico básico (BER) por sí mismo raras veces produce contracción muscular, pero los **potenciales en espiga** superpuestos en las porciones más despolarizadas de las ondas del BER sí aumentan la tensión muscular **(fig. 27-2)**. La porción despolarizante de cada espiga se debe a la entrada de Ca^{2+}, y la porción repolarizante se debe a la salida de K^+. Muchos polipéptidos y neurotransmisores afectan al ritmo eléctrico básico. Por ejemplo, la acetilcolina aumenta el número de potenciales en espiga y la tensión del músculo liso, en tanto que la adrenalina disminuye el número de potenciales en espiga y la tensión. La frecuencia del ritmo eléctrico básico es de casi 4/min en el estómago. En el duodeno es alrededor de 12/min y desciende a casi 8/min en la parte distal del íleon. En el colon, la velocidad del ritmo eléctrico básico aumenta, desde casi 2/min en el ciego, hasta cerca de 6/min en el colon sigmoide. La función de la actividad eléctrica básica es coordinar la actividad peristáltica y la motora de otro tipo, como fijar el ritmo de segmentación; pueden surgir contracciones solo durante el segmento de despolarización de las ondas. Después de una vagotomía o de la transección de la pared gástrica, por ejemplo, el peristaltismo en el estómago se vuelve irregular y caótico.

COMPLEJO MOTOR MIGRATORIO

Durante el ayuno entre los periodos de digestión, el tipo de actividad eléctrica y motora en el músculo liso gastrointestinal se modifica de manera que los ciclos de actividad motriz se desplazan desde el estómago hasta la porción distal del íleon. Cada ciclo o **complejo motor migratorio (MMC, *migrating motor complex*),** comienza con un periodo de inactividad (fase I), continúa con un periodo de actividad eléctrica y mecánica irregular (parte II) y termina con una descarga de actividad regular (fase III) **(fig. 27-3)**. Los MMC son inducidos por la motilina. La concentración circulante de dicha hormona aumenta a intervalos aproximados de 100 min en el estado interprandial, en coordinación con las fases contráctiles de MMC. Las contracciones se desplazan en sentido aboral (lejos de la boca) con una velocidad aproximada de 5 cm/min y también aparecen a intervalos de aproximadamente 100 min. Durante cada MMC aumentan la secreción gástrica, el flujo biliar y la secreción pancreática; probablemente actúan para "despejar" al estómago y al intestino delgado de su contenido interior en preparación para la siguiente comida.

En cambio, si la persona ingiere una comida, queda suprimida la secreción de la motilina (la ingestión de alimentos suprime la liberación de dicha sustancia, por mecanismos no dilucidados) y

Biblioteca Médica Digital

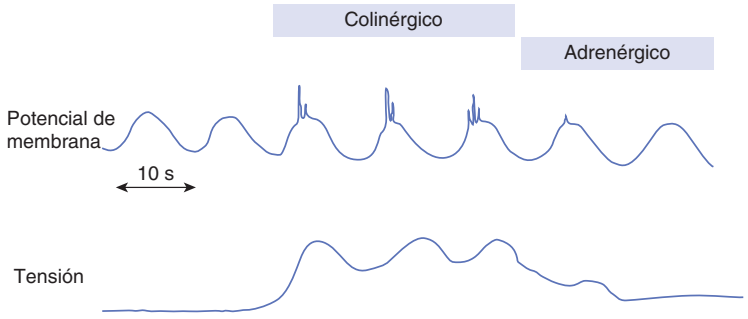


FIGURA 27-2 **Ritmo eléctrico básico (BER) del músculo liso de la zona gastrointestinal. Trazo superior:** potenciales de membrana en que se advierten potenciales de espiga en situaciones de máximo tono colinérgico e inhibición en caso de que prive el tono adrenérgico. **Trazo inferior:** cambios acompañantes en la tensión muscular.

quedan anulados los MMC hasta que se completan la digestión y la absorción. En lugar de esto reaparece el peristaltismo y las demás formas de BER y potenciales de espiga durante ese lapso. La eritromicina, un antibiótico, se une a los receptores de la motilina y algunos derivados de dicho antimicrobiano podrían ser útiles para tratar a pacientes en quienes disminuye la motilidad gastrointestinal.

TIPOS DE MOTILIDAD ESPECÍFICOS DEL SEGMENTO

BOCA Y ESÓFAGO

En la boca, el alimento es mezclado con saliva y propulsado hacia el esófago. Las ondas peristálticas del esófago desplazan el alimento hacia el estómago.

MASTICACIÓN

La **masticación** fragmenta las partículas alimenticias de gran tamaño y mezcla el alimento con las secreciones de las glándulas salivales. Esta acción de humedecer y homogenizar ayuda a la deglución y a la digestión subsiguiente. Las partículas alimenticias de gran tamaño pueden digerirse, pero producen contracciones potentes y a menudo dolorosas de la musculatura esofágica. Las partículas que son pequeñas tienden a dispersarse cuando no hay saliva y también dificultan la deglución en virtud de que no forman un bolo alimenticio. El número de masticaciones óptimo depende del tipo de alimento, pero por lo general fluctúa entre 20 y 25.

Los pacientes con adoncia por lo general están restringidos a una dieta blanda y tienen muchas dificultades para ingerir alimentos secos.

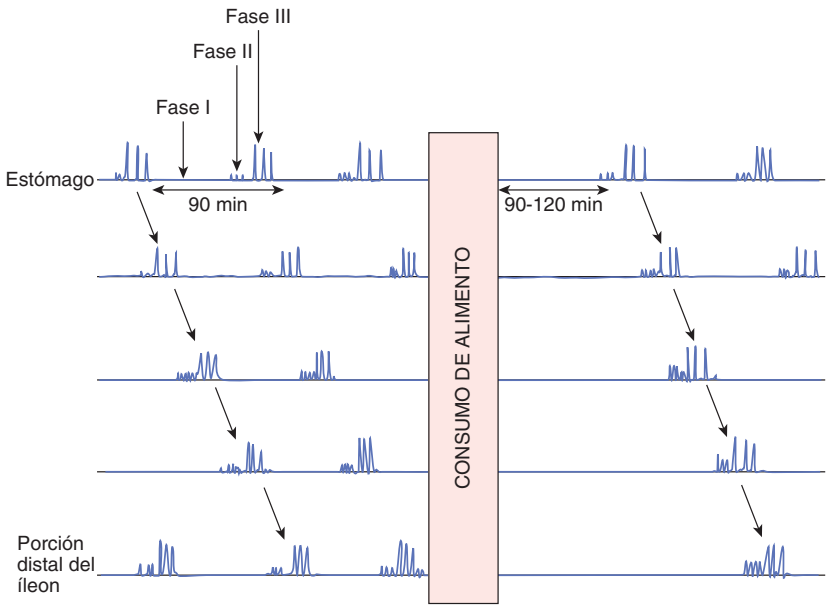


FIGURA 27-3 **Complejos motores migratorios (MMC).** Las tres fases comprenden una de inactividad o quiescencia (fase I); otra fase que consiste en pequeñas contracciones irregulares que no se propagan (fase II) y otra fase más de actividad regular (fase III) que se propaga por todo el intestino. El ciclo completo se repite cada 90 a 100 min con el sujeto en ayunas. Se advierte que los complejos son inhibidos totalmente por el consumo de alimentos y se reanudan 90 a 120 minutos más tarde.

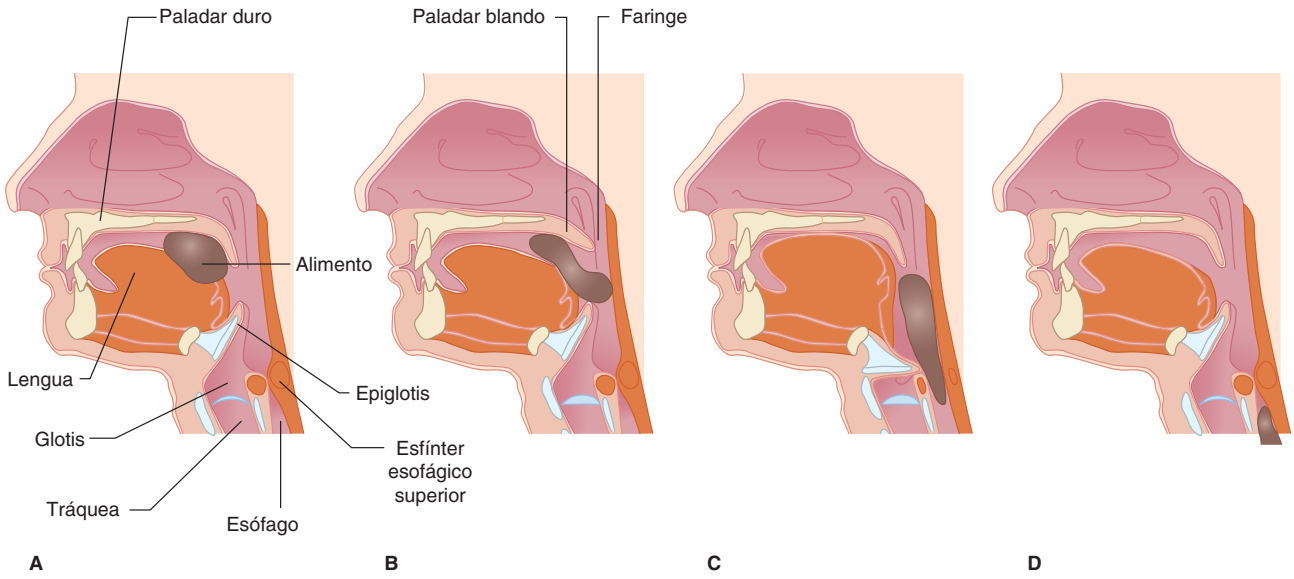


FIGURA 27-4 Movimiento del alimento a través de la faringe y de la parte superior del esófago durante la deglución. A) La lengua empuja el bolo alimenticio hacia la parte posterior de la boca. **B)** El paladar blando se eleva para evitar que el alimento entre en las vías nasales. **C)** La epiglotis cubre la glotis para evitar que el alimento entre en la tráquea y el esfínter esofágico superior se relaja. **D)** El alimento desciende hacia el esófago.

DEGLUCIÓN

La deglución es una respuesta refleja desencadenada por impulsos aferentes de los nervios trigémino, glosofaríngeo y vago (fig. 27-4). Estos impulsos son integrados en el núcleo del fascículo solitario y el núcleo ambiguo. Las fibras eferentes pasan a la musculatura faríngea y a la lengua a través de los nervios trigémino, facial e hipogloso. La deglución es iniciada por la acción voluntaria de juntar el contenido bucal sobre la lengua y propulsarlo hacia atrás, hacia la faringe. Esto inicia una onda de contracción involuntaria de los músculos faríngeos que empuja el material hacia el esófago. La inhibición de la respiración y el cierre de la glotis son parte de la respuesta refleja. Detrás del material se forma una contracción anular peristáltica del músculo esofágico, luego el material es arrastrado hacia el esófago a una velocidad de 4 cm/s, aproximadamente. Cuando la persona está en una posición vertical, los líquidos y los alimentos semisólidos por lo general caen por el efecto de la gravedad hacia la parte inferior del esófago delante de la onda peristáltica. Sin embargo, si queda algo de alimento en el esófago, es movido por una segunda onda peristáltica que aparece por los mecanismos expuestos en párrafos anteriores. Por tal razón, es posible deglutir alimentos con el sujeto con el cuerpo invertido y apoyado sobre la cabeza en plano inferior.

ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR

A diferencia del resto del esófago, la musculatura de la unión gastroesofágica (**esfínter esofágico inferior; LES**) es tónicamente activa pero se relaja con la deglución. La actividad tónica del LES entre las comidas impide el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago. El LES está constituido por tres componentes (fig. 27-5). El músculo liso esofágico es más prominente en la unión con el estómago (esfínter intrínseco). Las fibras de la porción de los pilares del diafragma, que es un músculo esquelético, rodean al esófago en este punto (esfínter extrínseco) y ejercen una acción de pinza sobre el esófago. Además, las fibras oblicuas o del cabestrillo de la pared gástrica crean una válvula unidireccional que ayuda al cierre de la unión gastroesofágica e impide el reflujo cuando aumenta la presión intragástrica.

El tono del LES está sujeto a control neural. La liberación de acetilcolina por las terminaciones vagales produce la contracción del esfínter intrínseco y la liberación de NO y VIP por las interneuronas inervadas por otras fibras vagales hace que se relaje. La contracción de la porción de los pilares del diafragma, que está inervada por los nervios frénicos, está coordinada con la respiración y las contracciones de los músculos torácicos y abdominales. Por consiguiente, los esfínteres intrínseco y extrínseco operan en conjunto para permitir el flujo ordenado del alimento hacia el estómago e impedir el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago (recuadro clínico 27-1).

AEROFAGIA Y GAS INTESTINAL

Una fracción del aire inevitablemente se deglute durante el proceso de la ingestión de alimentos y bebidas (**aerofagia).** Una porción del aire deglutido es regurgitada (eructos) y parte de los gases que contiene se absorbe, pero la mayor parte del mismo pasa hacia el colon. En este segmento, se absorbe una parte del oxígeno, y el hidrógeno, el sulfuro de hidrógeno, el bióxido de carbono y el metano formado por las bacterias colónicas a partir de los carbohidratos y otras sustancias se agregan a él. Este es expulsado luego mediante un **flato.** El olor en gran parte se debe a los sulfuros. El volumen de gas que normalmente se encuentra en el sistema digestivo humano es de 200 ml aproximadamente, y la producción diaria es de 500 a 1 500 ml. En algunos individuos el gas presente en los intestinos produce cólicos, **borborigmos (ruidos)** y molestias abdominales.

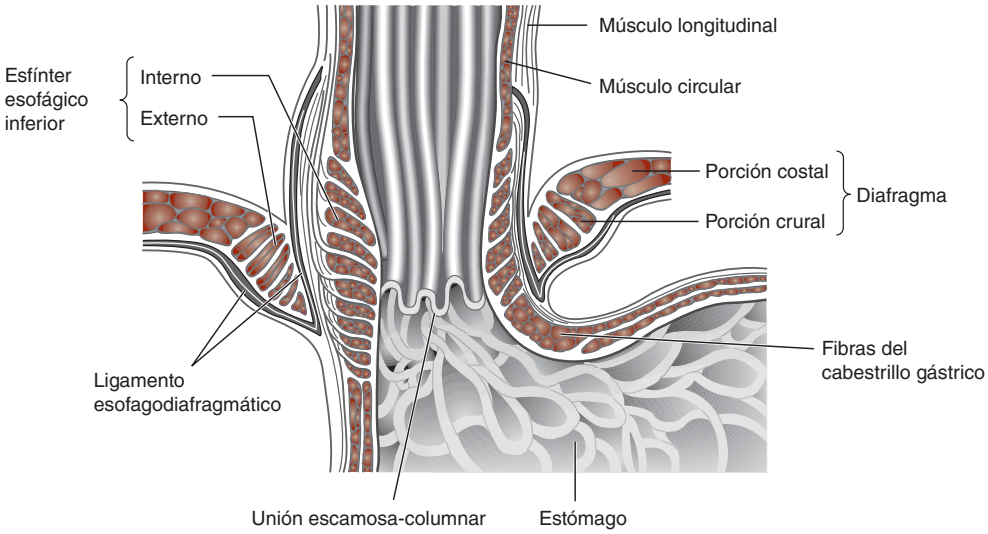


FIGURA 27-5 **Unión esofagogástrica.** Obsérvese que el esfínter esofágico inferior (esfínter intrínseco) se complementa con la porción del pilar del diafragma (esfínter extrínseco) y que los dos están fijos entre sí por el ligamento esofagodiafragmático. (Reproducido con autorización de Mittal RK, Balaban DH: The esophagogastric junction. N Engl J Med 1997;Mar 27; 336(13):924-932.)

ESTÓMAGO

El alimento es almacenado en el estómago; mezclado con ácido, moco y pepsina y liberado a una velocidad constante y equilibrada hacia el duodeno.

MOTILIDAD Y VACIAMIENTO GÁSTRICOS

Cuando el alimento entra en el estómago, el fondo y la porción superior del cuerpo gástrico se relajan y dan cabida al alimento con un escaso aumento en la presión (**relajación receptiva**). El peristaltismo comienza luego en la porción inferior del cuerpo gástrico, mezclando y moliendo el alimento y permitiendo que pequeñas porciones semilíquidas del mismo pasen a través del píloro y entren en el duodeno.

La relajación receptiva en parte es mediada por mecanismos vagales e inducida por el movimiento de la faringe y del esófago. Los reflejos intrínsecos también originan relajación conforme se distiende la pared estomacal. Las ondas peristálticas controladas por el ritmo eléctrico básico del estómago comienzan un poco después y arrastran el alimento hacia el píloro. La contracción de la porción distal del estómago causada por cada onda peristáltica a veces se denomina **sístole antral** y puede durar hasta 10 segundos. Las ondas ocurren tres a cuatro veces por minuto.

RECUADRO CLÍNICO 27-1

Trastornos motores del esófago

La **acalasia** (literalmente, ausencia de relajación) es un trastorno en el cual el alimento se acumula en el esófago y este órgano experimenta una dilatación masiva. Se debe a aumento del tono del LES en reposo y relajación incompleta tras la deglución. En este trastorno hay una deficiencia del plexo mientérico del esófago en el LES y la liberación de NO y VIP es defectuosa. Este trastorno común es el cuadro digestivo más frecuente que obliga a los pacientes a acudir a un médico. Causa pirosis y esofagitis y puede ocasionar úlceras y estenosis del esófago, por las cicatrices residuales. En casos graves, están débiles los esfínteres intrínseco y extrínseco o a veces ambos, pero en casos menos intensos son causados por periodos intermitentes de disminuciones (poco dilucidadas) de los impulsos nerviosos a los dos esfínteres.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La acalasia puede ser tratada por dilatación neumática del esfínter o la incisión del músculo esofágico (miotomía). También es eficaz la inhibición de la liberación de acetilcolina, para lo cual se utiliza la inyección de toxina botulínica en el esfínter esofágico inferior, y el alivio que se obtiene dura varios meses. La enfermedad por reflujo gastroesofágico se trata al inhibir la secreción ácida estomacal por antagonistas del receptor H_2 o con inhibidores de la bomba de protones (véase cap. 25). El tratamiento quirúrgico en el que una porción del fondo del estómago es llevado alrededor de la zona inferior del esófago de tal forma que LES quede dentro de un túnel corto estomacal (**funduplicatura**) también se puede probar, aunque en muchos pacientes a quienes se practica dicho método al final reaparecen las manifestaciones patológicas.

En la regulación del vaciamiento gástrico, el antro, el píloro y la porción superior del duodeno funcionan como una unidad. La contracción del antro va seguida de la contracción sucesiva de la región pilórica y del duodeno. En el antro, la contracción parcial que precede al contenido gástrico que avanza impide que los sólidos entren en el duodeno y en lugar de ello se mezclan y se muelen. El contenido gástrico más líquido es impulsado en pequeños chorros hacia el intestino delgado. En condiciones normales, no hay reflujo desde el duodeno, puesto que la contracción del segmento pilórico tiende a persistir un poco más tiempo que la del duodeno. La prevención del reflujo también puede deberse a la acción estimulante de la colecistocinina (CCK) y la secretina sobre el esfínter pilórico.

REGULACIÓN DE LA MOTILIDAD Y DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO

La velocidad con la que el estómago se vacía hacia el duodeno depende del tipo de alimento que se ingiere. Los alimentos ricos en carbohidratos abandonan el estómago en el lapso de unas horas. Los alimentos con gran contenido de proteína lo abandonan con más lentitud y el vaciamiento es más lento después de una comida que contiene grasas **(fig. 27-6)**. La velocidad del vaciamiento también depende de la presión osmótica del material que entra en el duodeno. La hiperosmolalidad del contenido duodenal es percibida por los "osmorreceptores duodenales" que inician una disminución del vaciamiento gástrico, el cual probablemente es de origen neural.

Las grasas, los carbohidratos y el ácido presente en el duodeno inhiben la secreción de ácido gástrico, pepsina y la motilidad gástrica a través de mecanismos neurales y hormonales. Es posible que la hormona que interviene sea el péptido YY. También se ha implicado a la CCK como un inhibidor del vaciamiento gástrico **(recuadro clínico 27-2)**.

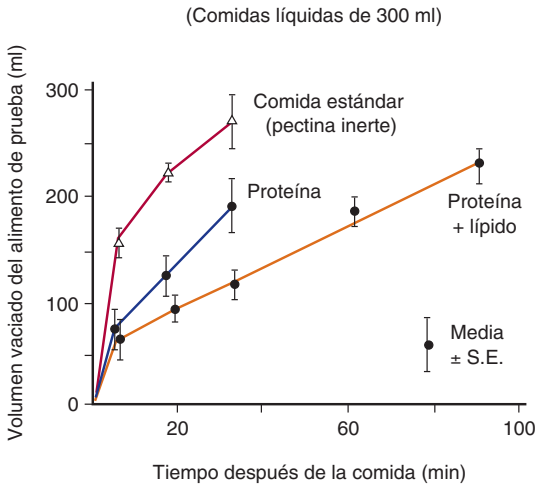


FIGURA 27-6 Efecto de las proteínas y las grasas sobre la velocidad de vaciamiento del estómago humano. Las personas fueron alimentadas con comidas líquidas de 300 ml. SE, error estándar. (Reproducido con autorización de Brooks FP: Integrative lecture. Response of the GI tract to a meal. *Undergraduate Teaching Project*. American Gastroenterological Association, 1974.)

RECUADRO CLÍNICO 27-2

Consecuencias de la derivación gástrica quirúrgica

Los pacientes con obesidad mórbida a menudo se someten a un procedimiento quirúrgico en el cual se aplican grapas al estómago de manera que la mayor parte del mismo queda excluida y por tanto se pierde la función de reservorio del estómago. En consecuencia, estos pacientes deben consumir comidas en pequeña cantidad y frecuentes.

Si la persona consume un alimento en abundancia, gracias a la absorción rápida de glucosa en el intestino y la hiperglucemia resultante y el aumento repentino de la secreción de insulina, a veces surgen manifestaciones hipoglucémicas dos horas, aproximadamente, después de la comida, si a dicha persona se le practicó gastrectomía.

La debilidad, los mareos y la sudoración posprandiales, a consecuencia entre otras cosas, de la hipoglucemia, son parte del "**síndrome de vaciamiento rápido**", un síndrome molesto que se presenta en los pacientes en quienes se han resecado porciones del estómago o en quienes se ha realizado una anastomosis gastroyeyunal. Otra causa de los síntomas es la entrada rápida de comidas hipertónicas en el intestino; esto provoca el desplazamiento de tal cantidad de agua hacia el intestino que se produce hipovolemia e hipotensión importantes.

AVANCES TERAPÉUTICOS

No se cuenta con tratamientos intrínsecos contra el síndrome de vaciamiento rápido, salvo evitar el consumo de grandes comidas, y en particular las que tienen grandes concentraciones de azúcares sencillos. Por tal razón, su aparición pudiera explicar los buenos resultados globales de la cirugía de derivación para disminuir la ingestión de alimentos y con esto la obesidad, en muchos sujetos a quienes se practica dicha cirugía.

VÓMITO

El vómito es un ejemplo de la regulación central de las funciones de motilidad intestinal. El vómito comienza con la sialorrea y la sensación de náuseas. El peristaltismo inverso vacía el material desde la porción superior del intestino delgado hacia el estómago. Se cierra la glotis para impedir la aspiración del vómito hacia la tráquea. Se retiene el aliento a la mitad de la inspiración. Los músculos de la pared abdominal se contraen y dado que el tórax se mantiene en una posición fija, la contracción aumenta la presión intraabdominal. El esfínter esofágico inferior y el esófago se relajan y se expulsa el contenido gástrico. El "centro del vómito" en la formación reticular del bulbo raquídeo **(fig. 27-7)** consta de varios grupos dispersos de neuronas en esta región que controlan los diferentes componentes del acto del vómito.

La irritación de la mucosa del tubo digestivo alto es un estímulo que detona el vómito. Los impulsos son transmitidos desde la

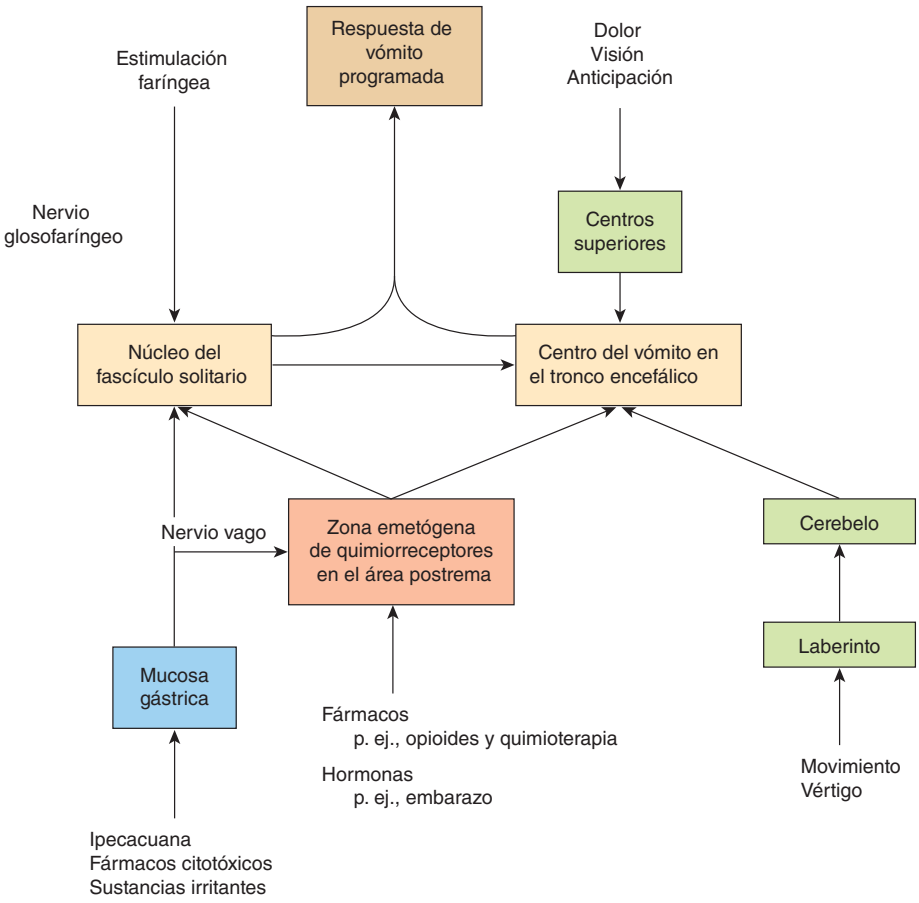


FIGURA 27-7 **Vías neurales que inician el vómito en respuesta a diversos estímulos.**

mucosa hasta el bulbo raquídeo a través de vías aferentes viscerales en los nervios simpáticos y el vago de cada lado. Otras causas de vómito pueden tener un origen central. Por ejemplo, las fibras aferentes de los núcleos vestibulares median la náusea y el vómito en la cinetosis. Otras neuronas aferentes probablemente llegan a las zonas del control del vómito desde el diencéfalo y el sistema límbico, ya que también ocurren respuestas eméticas a los estímulos con carga emocional. Por consiguiente, hablamos de "olores nauseabundos" y "aspectos nauseabundos".

Las células quimiorreceptoras presentes en el bulbo raquídeo también pueden iniciar el vómito cuando son estimuladas por determinadas sustancias químicas que se hallan en la circulación sanguínea. La **zona emetógena de quimiorreceptores** en la cual se encuentran estas células (fig. 27-7) es el **área postrema,** una banda de tejido en forma de V que se encuentra en las paredes laterales del cuarto ventrículo cerca del óbex. Esta estructura es uno de los órganos periventriculares (véase cap. 33) y no está protegida por la barrera hematoencefálica. Las lesiones del área postrema tienen escaso efecto sobre la respuesta del vómito ante la irritación gastrointestinal o en la cinetosis, pero suprimen el vómito que se presenta tras la inyección de apomorfina y otros emetizantes. Tales lesiones también disminuyen el vómito en la uremia y la náusea por radiación, los cuales pueden relacionarse a la producción endógena de sustancias emetizantes que pasan a la circulación sanguínea.

Al parecer, la serotonina (5-HT) liberada por las células enterocromafines del intestino delgado inicia los impulsos a través de los receptores 5-HT_3 que detonan el vómito. Además, existen receptores D_2 de dopamina y receptores 5-HT_3 en el área postrema y en el núcleo adyacente del fascículo solitario. Los antagonistas de los receptores 5-HT_3 como el ondansetrón y los antagonistas de los receptores D_2 como la clorpromazina y el haloperidol son bloqueadores eficaces. Los corticoesteroides, los canabinoides y las benzodiazepinas, solos o en combinación con los bloqueadores de los receptores 5-HT_3 y D_2, también son útiles en el tratamiento del vómito producido por la quimioterapia. Se desconocen los mecanismos de acción de los corticoesteroides y los canabinoides, en tanto que las benzodiazepinas probablemente reducen la ansiedad que acompaña a la quimioterapia.

INTESTINO DELGADO

En el intestino delgado, el contenido intestinal es mezclado con las secreciones de las células de la mucosa, el jugo pancreático y la bilis.

MOTILIDAD INTESTINAL

Ya se describieron antes los complejos motores migratorios (MMC) que pasan por todo el intestino a intervalos periódicos durante el estado de ayuno y su reemplazo por las contracciones peristálticas y otras más que están controladas por el ritmo eléctrico básico (BER). En el intestino delgado, hay un promedio de 12 ciclos de BER/min en la porción proximal del yeyuno, que disminuyen a 8/min en la porción distal del íleon. Existen tres tipos de contracciones del músculo liso: ondas peristálticas, contracciones de segmentación y contracciones tónicas. El **peristaltismo** ya se describió antes. Propulsa el contenido intestinal (**quimo**) hacia el colon. Las **contracciones de segmentación** (fig. 27-1), también descritas ya, desplazan el quimo de un lado a otro y aumentan su contacto con la superficie de la mucosa. Estas contracciones son iniciadas por incrementos focales del ingreso de Ca^{2+} con ondas de mayor concentración de Ca^{2+} difundiéndose a partir de cada foco. Las **contracciones tónicas** son relativamente prolongadas y, en efecto, separan un segmento de otro en el intestino. Obsérvese que estos dos últimos tipos de contracciones hacen más lento el tránsito en el intestino delgado hasta el punto en el cual en realidad es más prolongado cuando el individuo se alimenta que cuando está en ayuno. Esto permite un contacto más prolongado del quimo con los enterocitos y favorece la absorción **(recuadro clínico 27-3)**.

COLON

El colon sirve como un reservorio para los residuos de los alimentos que no pueden digerirse o absorberse **(fig. 27-8)**. Asimismo, la motilidad de este segmento disminuye su velocidad para permitir que el colon absorba agua, Na^+ y otros minerales. Al absorber casi 90% del líquido, convierte los 1 000 a 2 000 ml de quimo isotónico que entran en el colon cada día desde el íleon en casi 200 a 250 ml de heces semisólidas.

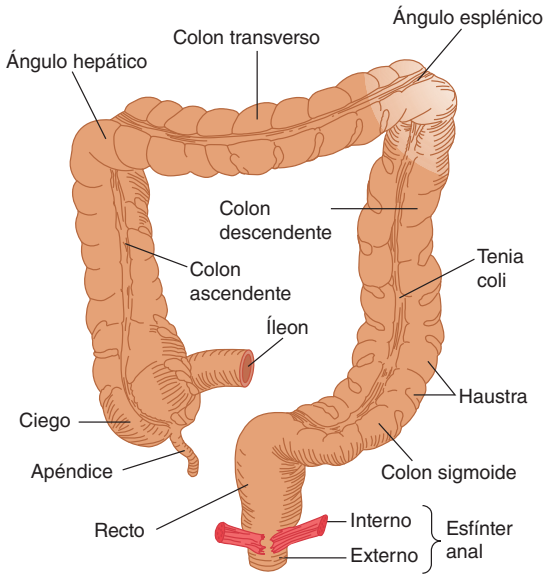


FIGURA 27-8 **El colon humano.**

RECUADRO CLÍNICO 27-3

Íleo

Cuando los intestinos sufren un traumatismo, se produce una inhibición directa del músculo liso, que ocasiona reducción de la motilidad intestinal. Se debe en parte a la activación de receptores opioides y se alivia al administrar fármacos bloqueadores de los opioides. Cuando ocurre irritación del peritoneo, se presenta una inhibición refleja secundaria a un aumento de la descarga de las fibras noradrenérgicas en los nervios esplácnicos. Los dos tipos de inhibición operan para producir **íleo paralítico (adinámico)** después de operaciones abdominales. Dada la disminución difusa de la actividad peristáltica del intestino delgado, su contenido no es propulsado hacia el colon y presenta distensión irregular con bolsas de gas y líquido. Se restablece el peristaltismo intestinal en un lapso de 6 a 8 h, seguido del peristaltismo gástrico, pero la actividad colónica tarda dos a tres días en restablecerse.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El íleo adinámico se alivia al pasar una sonda a través de las vías nasales hasta el intestino delgado y aspirar los líquidos y gases por unos días hasta que reaparece el peristaltismo. La frecuencia del íleo ha disminuido gracias al empleo más amplio de cirugía de mínima invasión (como la laparoscópica). Los regímenes posoperatorios en la actualidad alientan al sujeto para que comience la ambulación temprana, en la medida de lo posible, situación que mejora la motilidad intestinal. Son escasos los estudios en marcha que se han hecho sobre antagonistas opioides específicos contra tal trastorno.

MOTILIDAD DEL COLON

El íleon está relacionado con el colon por una estructura conocida como la válvula ileocecal, que restringe el reflujo del contenido colónico y sobre todo el gran número de bacterias comensales hacia el íleon relativamente estéril. La porción del íleon que contiene la válvula ileocecal se proyecta ligeramente hacia el ciego, de manera que los incrementos de la presión colónica lo cierran a presión, en tanto que los incrementos en la presión ileal lo abren. Normalmente está cerrado. Cada vez que llega una onda peristáltica, se abre brevemente y permite que parte del quimo ileal se descargue en el ciego. Cuando el alimento sale del estómago, el ciego se relaja y aumenta el paso del quimo a través de la válvula ileocecal **(reflejo gastroileal).** Posiblemente se trata de un reflejo vagovagal.

Los movimientos del colon incluyen las contracciones de segmentación y las ondas peristálticas similares a las que ocurren en el intestino delgado. Las contracciones de segmentación mezclan el contenido del colon y, al poner en contacto una mayor parte del mismo con la mucosa, facilitan la absorción. Las ondas peristálticas impulsan el contenido intestinal hacia el recto, aunque a veces ocurren ondas antiperistálticas débiles. Un tercer tipo de contracción que aparece solamente en el colon es la llamada **contracción de**

RECUADRO CLÍNICO 27-4

Enfermedad de Hirschsprung

Algunos niños presentan un trastorno genéticamente determinado de la motilidad colónica que se conoce como enfermedad de Hirschsprung o **megacolon aganglionar,** el cual se caracteriza por distensión abdominal, anorexia y laxitud. La enfermedad suele diagnosticarse en los lactantes y afecta hasta 1 de cada 5 000 nacidos vivos. Se debe a la ausencia congénita de las células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso de un segmento del colon distal, como resultado de la falta de migración craneocaudal normal de las células de la cresta neural durante el desarrollo. La acción de las endotelinas sobre el receptor de endotelina B (véase cap. 7) es necesaria para la migración normal de determinadas células de la cresta neural y los ratones con genes inactivados (knockout) que carecen de los receptores de endotelina B desarrollan megacolon. Además, al parecer una causa de megacolon aganglionar congénito en el ser humano es una mutación en el gen del receptor de endotelina B. La falta de peristaltismo en los pacientes con este trastorno hace que las heces se desplacen con dificultad por el segmento aganglionar y los niños con enfermedad defecan muy pocas veces, aproximadamente una vez cada tres semanas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Es posible anular del todo las manifestaciones de la enfermedad de Hirschsprung si se elimina la porción aganglionar del colon y se hace anastomosis de la zona cólica restante en sentido superior, con el recto. Sin embargo, lo anterior es imposible de realizar si la enfermedad afecta un segmento extenso y en estos casos el paciente necesita a veces la práctica de una colectomía.

acción de masa que aparece unas 10 veces al día, y en ella hay contracción simultánea de músculo liso en grandes zonas confluyentes.

Estas contracciones desplazan material de una porción del colon a otra **(recuadro clínico 27-4)**. También desplazan el material hacia el recto y la distensión rectal inicia el reflejo de defecación (véase adelante).

Los movimientos del colon son coordinados por el ritmo eléctrico básico (BER) del colon. La frecuencia de esta onda, a diferencia de la que se observa en el intestino delgado, aumenta a lo largo del colon, desde casi 2/min en la válvula ileocecal hasta 6/min en el sigmoide.

TIEMPO DE TRÁNSITO EN EL INTESTINO DELGADO Y EL COLON

La primera parte de una comida de prueba llega al ciego en alrededor de 4 h en casi todas las personas y en término de 8 a 9 h llegan al colon todos los restos no digeridos. En promedio, los primeros residuos de la comida atraviesan el primer tercio del colon en 6 h, el segundo tercio en 9 h y llegan a la porción terminal del colon (el colon sigmoide) en 12 h. Desde el colon sigmoide hasta el ano, el transporte es mucho más lento **(recuadro clínico 27-5)**. Cuando se administran microesferas de colores junto con una comida, un promedio de 70%

RECUADRO CLÍNICO 27-5

Estreñimiento

El estreñimiento se define como una disminución patológica de las defecaciones. Anteriormente se consideraba que reflejaba cambios en la motilidad, pero la eficacia reciente de un fármaco diseñado para mejorar la secreción de cloruro en el tratamiento del estreñimiento crónico sugiere que las alteraciones del equilibrio entre la secreción y la absorción colónicas también podrían contribuir a la génesis de los síntomas. A los pacientes con estreñimiento persistente y sobre todo aquellos que presentan un cambio reciente en los hábitos de defecación, se les debe explorar cuidadosamente para descartar enfermedades orgánicas subyacentes. Sin embargo, muchas personas normales defecan sólo una vez cada dos a tres días, aun cuando otras defequen una vez al día y algunas hasta tres veces al día. Por otra parte, los únicos síntomas causados por el estreñimiento son anorexia, molestia y distensión abdominal leves. Estos síntomas no se deben a la absorción de "sustancias tóxicas", ya que rápidamente se alivian con la evacuación del recto y se pueden reproducir con la distensión del recto por material inerte. En las sociedades occidentales, la cantidad de información errónea y la aprensión excesiva con respecto al estreñimiento probablemente sobrepasan lo relativo a cualquier otro tema de salud. Los síntomas diferentes a los antes descritos, que el dominio público atribuye al estreñimiento, se deben a la ansiedad o a otras causas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Muchos casos de estreñimiento son corregidos por un cambio en la alimentación de modo que incluya más fibra vegetal o con el uso de laxantes que retienen líquido en el colon, con lo cual aumenta el volumen de las heces y se desencadenan reflejos que culminan en la evacuación. Como se revisó previamente, en fecha reciente se ha agregado la lubiprostona al armamentario para tratar el estreñimiento y se supone que actúa al intensificar la secreción de cloruro (y en consecuencia, de agua) al interior del colon con lo cual aumenta la fluidez del contenido en el interior de dicho órgano.

de ellas se recupera en las heces en 72 h, pero se recuperan todos después de una semana. El tiempo de tránsito, las fluctuaciones de la presión y los cambios del pH del tubo digestivo se pueden observar monitoreando el avance de una pequeña tableta que contiene sensores y un radiotransmisor miniatura.

DEFECACIÓN

La distensión del recto por las heces inicia contracciones reflejas de su musculatura y el deseo de defecar. En el ser humano, la inervación simpática del esfínter anal interno (involuntaria) es excitatoria, en tanto que la inervación parasimpática es inhibitoria. Este esfínter se relaja cuando se distiende el recto. La inervación del esfínter anal externo, un músculo esquelético, se deriva del nervio pudendo interno. El esfínter se mantiene en un estado de contracción tónica y la distensión moderada del recto aumenta la fuerza de su contracción **(fig. 27-9)**. El deseo urgente de defecar ocurre inicialmente cuando la presión del recto aumenta a casi 18 mmHg. Cuando esta presión llega a los 55 mmHg, tanto el esfínter externo como el interno se relajan y hay una expulsión refleja del contenido del recto. Es por esto que se puede presentar evacuación refleja del recto aunque exista una lesión de la médula espinal.

Antes de llegar a la presión que relaja el esfínter anal externo, se puede iniciar la defecación voluntaria mediante el esfuerzo de defecación. En condiciones normales, el ángulo entre el ano y el recto es casi de 90º **(fig. 27-10)**, esto más la contracción del músculo puborrectal inhiben la defecación. Con el esfuerzo para evacuar, los músculos abdominales se contraen, el piso pélvico desciende 1 a 3 cm y se relaja el músculo puborrectal. Se reduce el ángulo anorrectal a 15 grados o menos. Esto se combina con la relajación del esfínter anal externo y se produce la defecación. Por consiguiente, la defecación es un reflejo medular que se puede inhibir voluntariamente si se mantiene contraído el esfínter externo o se favorece por la relajación del esfínter y la contracción de los músculos abdominales.

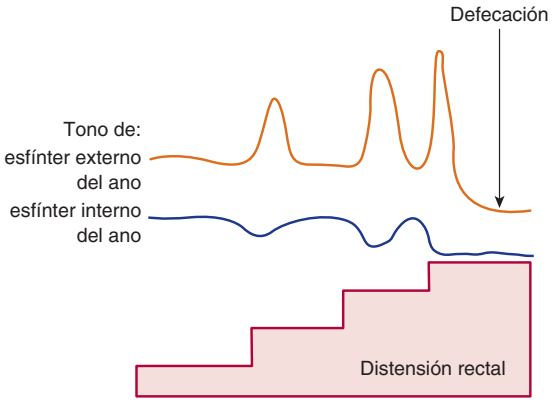


FIGURA 27-9 Respuestas motoras de los esfínteres anales a la distensión del recto. La distensión ocasiona tensión pasiva causada por el estiramiento de la pared del recto, y tensión activa adicional cuando se contrae el músculo liso en la pared de ese órgano. Los esfínteres externo e interno se relajan y contraen respectivamente, se acomodan, con cada incremento gradual en la distensión, hasta que se alcanza el "umbral" para la defecación.

La distensión del estómago por los alimentos inicia las contracciones del recto y, a menudo, el deseo de defecar. A esta respuesta se le denomina el **reflejo gastrocólico** y es posible que aumente por la acción de la gastrina sobre el colon. En virtud de este reflejo, por regla, en los niños la defecación ocurre después de las comidas. En los adultos, el hábito y los factores culturales juegan un papel importante para determinar el momento en el cual se presenta la defecación.

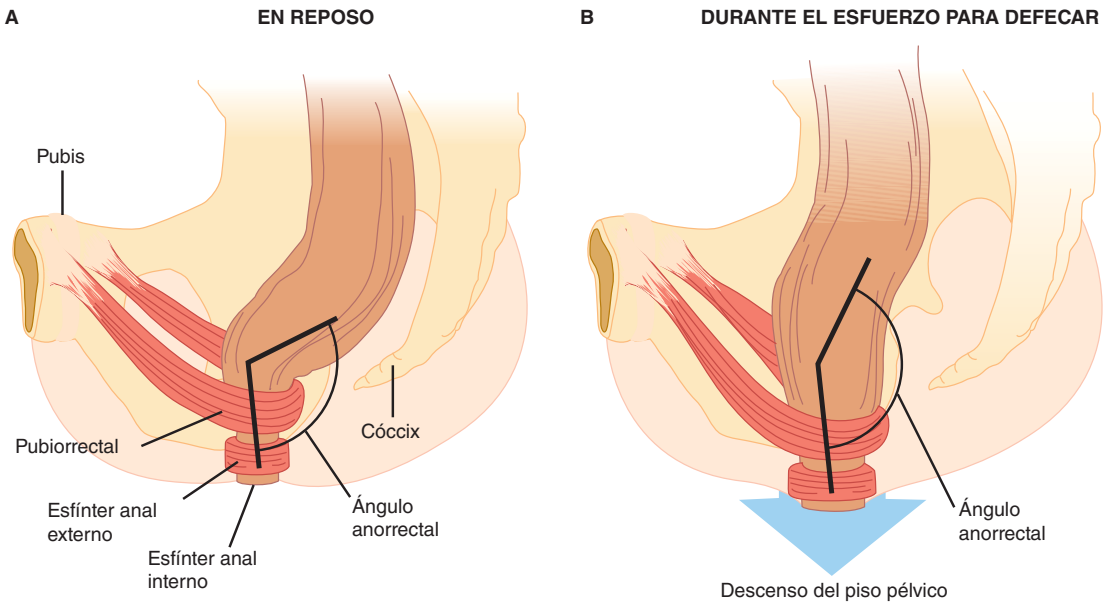


FIGURA 27-10 Corte sagital de la región anorrectal en reposo (A) y durante el esfuerzo de defecación (B). Obsérvese la reducción del ángulo anorrectal y el descenso del piso pélvico durante el esfuerzo de defecación. (Modificado con autorización de Lembo A, Camilleri, M: Chronicconstipation. N Engl J Med 2003;Oct 2; 349(14):1360-1368.)

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Los factores reguladores que rigen la secreción gastrointestinal también controlan su motilidad para reblandecer el alimento, mezclarlo con las secreciones e impulsarlo por todo el tubo digestivo.
- Los dos tipos principales de motilidad son el peristaltismo y la segmentación, cuya función es impulsar o retrasar y mezclar el contenido luminal, respectivamente. El peristaltismo implica contracciones y relajaciones coordinadas en la parte proximal y distal al bolo alimenticio.
- El potencial de membrana de la mayor parte del músculo liso gastrointestinal experimenta fluctuaciones rítmicas que se desplazan a todo lo largo del intestino. El ritmo varía en diferentes segmentos intestinales y es establecido por las células de marcapaso que se conocen como células intersticiales de Cajal. Este ritmo eléctrico básico (BER) genera zonas de contracción muscular cuando los estímulos superponen potenciales en espiga sobre la porción despolarizante de las ondas de BER.
- En el periodo entre los alimentos, el intestino se mantiene relativamente inerte, pero cada 90 minutos, aproximadamente, se difunde una extensa onda peristáltica desencadenada por la hormona motilina. Se cree que este complejo motor migratorio tiene una función de "limpieza".
- La deglución es desencadenada en estructuras centrales y es coordinada con una onda peristáltica a lo largo del esófago que impulsa el bolo alimenticio hacia el estómago, incluso en contra del efecto de la gravedad. La relajación del esfínter esofágico inferior está sincronizada para preceder la llegada del bolo, limitando de esta manera el reflujo del contenido gástrico. No obstante, el reflujo gastroesofágico es uno de los trastornos gastrointestinales más frecuentes.
- El estómago da cabida al alimento mediante un proceso de relajación receptiva. Esto permite un aumento del volumen sin un incremento importante en la presión. Así, el estómago funciona mezclando el alimento y controlando su descarga hacia los segmentos distales.
- El contenido luminal se desplaza con lentitud a través del colon, lo cual favorece la recuperación del agua. La distensión del recto produce la contracción refleja del esfínter anal interno y el deseo de defecar. Después de que se logra el control de los esfínteres, la defecación puede demorarse hasta un momento conveniente mediante la contracción voluntaria del esfínter anal externo.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. En los lactantes, la defecación suele ocurrir después de una comida. La causa de las contracciones colónicas en esta situación es:
   A. la histamina
   B. el aumento de las concentraciones de CCK en la circulación sanguínea
   C. el reflejo gastrocólico
   D. el aumento de las concentraciones de somatostatina en la circulación sanguínea
   E. el reflejo enterogástrico.
2. Los síntomas del síndrome de vaciamiento rápido (molestia después de las comidas en los pacientes con derivaciones intestinales como la anastomosis gastroyeyunal) son causados en parte por:
   A. aumento de la presión arterial
   B. aumento de la secreción de glucagon
   C. aumento de la secreción de CCK
   D. hipoglucemia
   E. hiperglucemia.
3. Las presiones gástricas raras veces aumentan por arriba de los niveles que abren el esfínter esofágico inferior, aun cuando el estómago esté lleno de comida. ¿A cuál de los siguientes procesos se debe este fenómeno?
   A. Peristaltismo
   B. Reflejo gastroileal
   C. Segmentación
   D. Estimulación del centro del vómito
   E. Relajación receptiva.
4. ¿Cuál de las siguientes sustancias detona el complejo motor migratorio?
   A. Motilina
   B. NO
   C. CCK
   D. Somatostatina
   E. Secretina.
5. Un paciente es referido al gastroenterólogo porque tiene dificultad persistente para la deglución. En el estudio endoscópico se advierte que no se abre totalmente el esfínter esofágico inferior conforme el bolo llega a él, por lo que se hace el diagnóstico de acalasia. En la exploración o en las biopsias estudiadas de muestras de la región esfinteriana: ¿en cuál de los elementos siguientes cabría esperar disminución?
   A. Peristaltismo esofágico
   B. Expresión de la óxido nítrico sintasa neuronal
   C. Receptores de acetilcolina
   D. Liberación de sustancia P
   E. Contracción del diafragma crural.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. 2nd edition, McGraw-Hill, 2014.

Cohen S, Parkman HP: Heartburn—A serious symptom. N Engl J Med 1999;340:878.

Itoh Z: Motilin and clinical application. Peptides 1997;18:593.

Lembo A, Camilleri M: Chronic constipation. N Engl J Med 2003;349:1360.

Levitt MD, Bond JH: Volume, composition and source of intestinal gas. Gastroenterology 1970;59:921.

Mayer EA, Sun XP, Willenbucher RF: Contraction coupling in colonic smooth muscle. Annu Rev Physiol 1992;54:395.

Mittal RK, Balaban DH: The esophagogastric junction. N Engl J Med 1997;336:924.

Sanders KM, Ward SM: Nitric oxide as a mediator of noncholinergic neurotransmission. Am J Physiol 1992;262:G379.

Ward SM, Sanders KM: Involvement of intramuscular interstitial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract. J Physiol 2006;576:675.

CAPÍTULO 28

Funciones transportadora y metabólica del hígado

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las principales funciones hepáticas con respecto al metabolismo, la desintoxicación y la excreción de sustancias hidrófobas.
- Comprender la anatomía funcional del hígado y las disposiciones relativas de los hepatocitos, los colangiocitos, las células endoteliales y las células de Kupffer.
- Definir las características de la circulación hepática y de qué manera contribuyen a las funciones hepáticas.
- Identificar las proteínas plasmáticas sintetizadas en el hígado.
- Describir la formación de bilis, sus componentes y la función que desempeña en la excreción de colesterol y bilirrubina.
- Enunciar los mecanismos por los cuales el hígado contribuye a la homeostasis del amoniaco dentro del organismo y las consecuencias de la disfunción de estos mecanismos, sobre todo para la función cerebral.
- Identificar los mecanismos que hacen posible el funcionamiento normal de la vesícula biliar y los fundamentos de la litiasis biliar.

INTRODUCCIÓN

El hígado es la glándula de mayor tamaño del organismo. Es esencial para la vida por cuanto lleva a cabo una vasta gama de funciones bioquímicas y metabólicas, entre ellas, eliminar del cuerpo las sustancias que podrían ser nocivas si se acumulasen y excretar los metabolitos de fármacos y sustancias. Es el primer órgano donde llega la mayoría de los nutrientes que se absorben a través de la pared intestinal; asimismo, abastece la mayoría de las proteínas plasmáticas y sintetiza la bilis que optimiza la absorción de lípidos y que también funciona como un líquido excretor. Por tanto, el hígado y el sistema biliar vinculado han desarrollado diversas características estructurales y fisiológicas, las cuales sustentan un amplio grupo de funciones decisivas.

HÍGADO

ANATOMÍA FUNCIONAL

Una función importante del hígado es hacer las veces de un filtro entre la sangre que proviene del sistema digestivo y la sangre del resto del organismo. La sangre derivada de los intestinos y de otras vísceras, llega al hígado a través de la vena porta. Esta sangre se filtra en los sinusoides entre las láminas de células hepáticas y acaba por drenar hacia las venas hepáticas, que desembocan en la vena cava inferior. Durante su paso a través de las láminas hepáticas, se experimentan considerables modificaciones clínicas. La bilis se forma en el otro lado de cada lámina. La bilis pasa al intestino a través del colédoco **(fig. 28-1)**.

En cada lóbulo del hígado, las láminas de células hepáticas suelen tener el espesor de una sola célula. Se producen brechas considerables entre las células endoteliales y el plasma se halla en contacto estrecho con las células **(fig. 28-2)**. La sangre de la arteria hepática también entra a los sinusoides. Las venas centrales confluyen para formar las venas hepáticas, que drenan hacia la vena cava inferior. El tiempo de tránsito promedio para la sangre a través del lóbulo hepático desde la vénula portal hasta la vena hepática central es de

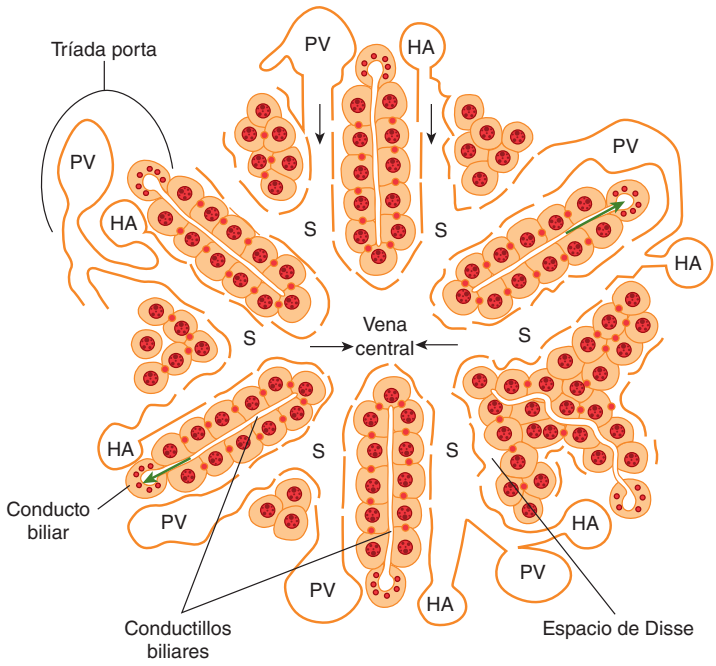


FIGURA 28-1 Esquema de la anatomía del hígado. Los hepatocitos están dispuestos en sentido radial en láminas alrededor de la vena central. La sangre llega al hígado por ramas de la vena porta (PV) y de la arteria hepática (HA) que la descargan en los sinusoides (S) que rodean a las células hepáticas. La dirección del flujo sanguíneo está señalada por las flechas negras. Las células endoteliales que recubren los sinusoides están fenestradas, por tal razón casi no oponen resistencia a la transferencia de sustancias desde los sinusoides al espacio de Disse que sobresale de la membrana basolateral de los hepatocitos. Las membranas apicales de los hepatocitos vecinos forman conductillos biliares que transfieren la bilis a los conductos de igual nombre revestidos por colangiocitos. La bilis fluye en dirección contraria a la de la sangre (flechas verdes). La "tríada porta" está compuesta de un conducto biliar, una vena porta y una arteria hepática. (Adaptado con autorización de Paulsen DF: *Histology and Cell Biology. Examination and Board Review.* 5th Edition, New York, NY. McGraw Hill, 2010.)

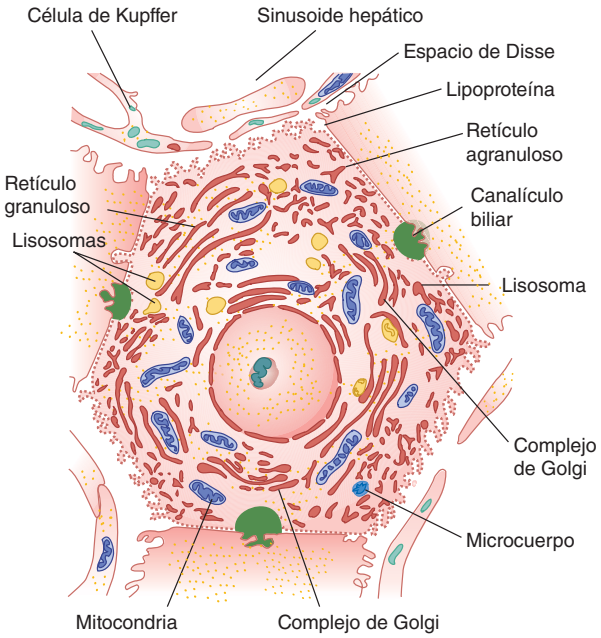


FIGURA 28-2 Hepatocito. Obsérvese la relación de las células con los canalículos biliares y los sinusoides. Obsérvense también las aberturas amplias (fenestraciones) entre las células endoteliales junto al hepatocito. (Reproducido con autorización de Sylvia Colard Keene.)

alrededor de 8.4 s. Más adelante se exponen detalles adicionales sobre las características de la microcirculación y la macrocirculación del hígado, las cuales son decisivas para la función de este órgano. Múltiples macrófagos (**células de Kupffer**) están fijos en el endotelio de los sinusoides y se proyectan hacia la luz. En el capítulo 3, se describen las funciones de estas células fagocíticas.

Cada célula hepática también se encuentra en aposición con varios **canalículos biliares** (fig. 28-2). Estos drenan hacia los conductos biliares intralobulillares los cuales se fusionan por medio de conductos biliares interlobulillares para formar los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Estos últimos se unen fuera del hígado para formar el colédoco. El conducto cístico drena la vesícula biliar. El conducto hepático se une con el cístico para formar el colédoco (fig. 28-1). Este ingresa al duodeno al nivel de la papila duodenal. Su orificio está rodeado por el **esfínter de Oddi** y suele unirse al conducto pancreático principal inmediatamente antes de entrar en el duodeno. El esfínter suele estar cerrado, pero cuando el contenido gástrico ingresa al duodeno, se libera colecistocinina (CCK); tal hormona gastrointestinal relaja el esfínter y provoca la contracción de la vesícula biliar.

Las paredes de los conductos biliares extrahepáticos y de la vesícula biliar contienen tejido fibroso y músculo liso; aquéllas están revestidas por una capa de células cilíndricas con glándulas mucosas dispersas. En la vesícula biliar, la superficie tiene considerables pliegues; esto aumenta su área de superficie y confiere a la porción interior de la vesícula biliar un aspecto de panal de abejas. El conducto

cístico también tiene pliegues que forman las llamadas válvulas espirales. Se considera que esta disposición aumenta la turbulencia de la bilis en su salida de la vesícula biliar y, con ello, disminuye el riesgo de precipitación y formación de cálculos biliares.

CIRCULACIÓN HEPÁTICA

Se forman grandes brechas entre las células endoteliales de las paredes de los sinusoides hepáticos y estos son muy permeables. En la figura 28-1, se muestra cómo las ramas intrahepáticas de la arteria hepática y la vena porta convergen en los sinusoides y drenan hacia las venas lobulillares centrales del hígado. La unidad funcional de este órgano es el acino. Cada acino se encuentra en el extremo de un tallo vascular que contiene las ramas terminales de las venas porta, las arterias hepáticas y las vías biliares. La sangre fluye del centro de esta unidad funcional hacia las ramas terminales de las venas hepáticas en la periferia **(fig. 28-3)**. Esta es la causa de que la porción central del acino, a veces denominada zona 1, esté bien oxigenada, que la zona intermedia (zona 2) se encuentre moderadamente bien oxigenada y que la zona periférica (zona 3) sea la menos oxigenada y la más susceptible a la lesión anóxica. Las venas hepáticas drenan hacia la vena cava inferior. Los acinos se han equiparado con las uvas o las bayas, cada una sobre un tallo vascular. El hígado humano contiene alrededor de 100 000 acinos.

La presión de la vena porta normalmente es de casi 10 mmHg en seres humanos y la presión venosa hepática es de casi 5 mmHg. La presión media en las ramas de la arteria hepática que convergen en los sinusoides es de 90 mmHg, aproximadamente, pero la presión en los sinusoides es más baja en comparación con la presión venosa portal, de manera que ocurre un descenso notable de la presión a lo largo de las arteriolas hepáticas. Esta disminución de la presión se ajusta de tal manera, que existe una relación inversa entre el flujo sanguíneo de las arterias hepáticas y de las venas porta. Esta relación inversa puede preservarse en parte por la velocidad a la cual se elimina la adenosina de la región que circunda a las arteriolas. De acuerdo con esta hipótesis, la adenosina es producida por el metabolismo a una tasa constante. Cuando se reduce el flujo portal, este es depurado con más lentitud y la acumulación local de adenosina dilata las arteriolas terminales. Es más, en el periodo entre las comidas, muchos de los sinusoides se hallan colapsados. Por otra parte, luego de ingerir un alimento, cuando el flujo portal del hígado desde el intestino aumenta de modo considerable, se incorporan estos sinusoides de "reserva". Tal orden significa que las presiones portales no aumentan en proporción lineal al flujo portal, hasta que se han alistado todos los sinusoides. Esto puede ser importante para evitar la pérdida de líquido por el hígado tan permeable en condiciones normales. De hecho, si las presiones hepáticas están aumentadas en estados patológicos (como el endurecimiento del hígado presente en la cirrosis), muchos litros de líquido pueden acumularse en la cavidad peritoneal, como ocurre en la **ascitis**.

Las raicillas de la vena porta intrahepática tienen músculo liso en sus paredes, que es inervado por fibras nerviosas noradrenérgicas vasoconstrictoras que llegan al hígado a través de la tercera a undécimas raíces ventrales dorsales y los nervios esplácnicos. La inervación vasoconstrictora de la arteria hepática se deriva del plexo simpático hepático. Ninguna fibra vasodilatadora conocida llega al hígado. Cuando aumenta la presión venosa sistémica, las raicillas de la vena porta experimentan dilatación pasiva y aumenta la cantidad de sangre en el hígado. En la insuficiencia cardiaca, esta congestión venosa hepática quizá sea extrema. Por el contrario, si ocurre una descarga noradrenérgica difusa en respuesta a un descenso de la presión arterial sistémica, las raicillas portales intrahepáticas se constriñen, aumenta la presión portal y se intensifica el flujo sanguíneo a través del hígado, desviándose de casi todo el órgano. La mayor parte de la sangre del hígado entra en la circulación sistémica. La constricción de las arteriolas hepáticas desvía la sangre del hígado y la constricción de las arteriolas mesentéricas reduce la afluencia portal. En el estado de choque grave, el flujo sanguíneo hepático tal vez se encuentre disminuido al grado de generar una necrosis hepática en placas.

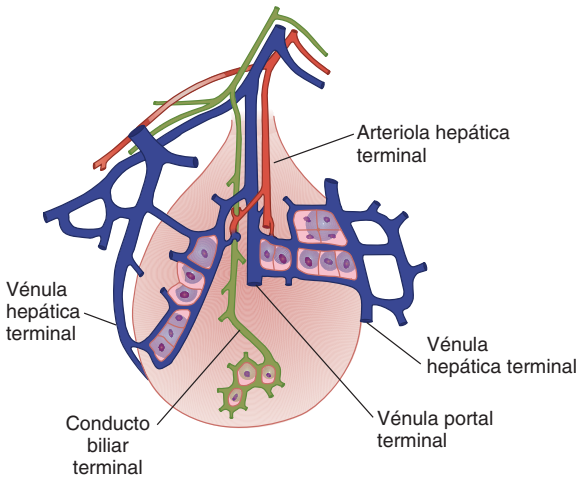


FIGURA 28-3 Concepto del acino como la unidad funcional del hígado. En cada acino, la sangre en la vénula portal y la arteriola hepática entra en el centro del acino y fluye hacia fuera rumbo a la vénula hepática. (Adaptada con permiso de Rappaport AM: The microcirculatory hepatic unit. Microvasc Res 1973 Sep;6(2)212-228.)

FUNCIONES HEPÁTICAS

En el **cuadro 28-1** se resumen las múltiples funciones complejas que tiene el hígado. Algunas de ellas se analizan brevemente en estos apartados.

METABOLISMO Y DESINTOXICACIÓN

Va más allá del alcance de este libro describir todas las funciones metabólicas hepáticas. Más bien, se analizan los aspectos más esenciales relacionados con la fisiología del tubo digestivo. En primer término, el hígado desempeña funciones importantes en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo, el almacenamiento del glucógeno, la conversión de la lactosa y la fructosa en glucosa y la gluconeogénesis, lo mismo que muchas de las reacciones descritas en el capítulo 1. Los sustratos para estas reacciones se derivan de los productos de la digestión y la absorción de los carbohidratos que son transportados desde el intestino hacia el hígado a través de la sangre portal. El hígado también desempeña una función importante

CUADRO 28-1 Principales funciones hepáticas

Formación y secreción de bilis
Metabolismo de nutrientes y vitaminas
Glucosa y otros glúcidos
Aminoácidos
Lípidos
Ácidos grasos
Colesterol
Lipoproteínas
Vitaminas liposolubles
Vitaminas hidrosolubles
Inactivación de varias sustancias
Toxinas
Esteroides
Otras hormonas
Síntesis de proteínas plasmáticas
Proteínas de fase aguda
Albúmina
Factores de la coagulación
Proteínas fijadoras de esteroles y de otras hormonas
Inmunidad
Células de Kupffer

para mantener la estabilidad de las concentraciones sanguíneas de glucosa durante el periodo posprandial, eliminando el exceso de glucosa de la sangre y regresándolo, si es necesario (la llamada **función amortiguadora de glucosa** del hígado). En la insuficiencia hepática, suele presentarse hipoglucemia. Asimismo, este órgano contribuye al metabolismo de los lípidos; brinda soporte a una alta tasa de oxidación de ácidos grasos para el suministro de energía al hígado en sí y a otros órganos. Los aminoácidos y dos fragmentos de carbono derivados de los carbohidratos también son convertidos en lípidos en el hígado para su almacenamiento. Esta glándula sintetiza la mayor parte de las lipoproteínas que necesita el organismo y conserva la homeostasis del colesterol al sintetizar esta molécula y convertir el exceso de este en ácidos biliares.

El hígado desintoxica la sangre de sustancias que se originan en el intestino o en otras partes del organismo (recuadro clínico 28-1). Parte de esta función es de carácter físico (las bacterias y otras partículas son atrapadas y desintegradas por las células de Kupffer que tienen una ubicación estratégica). Las reacciones restantes son bioquímicas y mediadas en sus primeras etapas por el gran número de enzimas del citocromo P450 que se expresa en los hepatocitos. Estas convierten los xenobióticos y otras sustancias tóxicas en metabolitos inactivos, menos lipófilos. Las reacciones de desintoxicación se dividen en fase 1 (oxidación, hidroxilación y otras reacciones mediadas por el citocromo P450 S) y de fase II (esterificación). Por último, los metabolitos son secretados hacia la bilis para eliminarse a través del tubo digestivo. En este sentido, además de depurar los fármacos, el hígado interviene en el metabolismo de básicamente todas las hormonas esteroideas. Por consiguiente, las enfermedades hepáticas producen una hiperactividad manifiesta de los sistemas hormonales relevantes.

RECUADRO CLÍNICO 28-1

Encefalopatía hepática

La importancia clínica del metabolismo hepático del amoniaco se pone de manifiesto en la insuficiencia hepática, en la que las mayores concentraciones de amoniaco en la circulación sanguínea producen encefalopatía hepática. Al principio, los pacientes solo podrían parecer confundidos, pero si no se tratan, el trastorno evoluciona a coma y a los cambios cognitivos irreversibles. La enfermedad se debe no solo a la pérdida de los hepatocitos funcionales, sino también a la desviación de la sangre portal alrededor del hígado endurecido, lo cual significa que una menor cantidad de amoniaco es retirada de la sangre por la masa hepática restante. Las sustancias adicionales que de modo normal son desintoxicadas por el hígado, tal vez contribuyen a los cambios en el estado mental.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Es posible llevar al mínimo las manifestaciones de la hepatopatía avanzada, en la esfera cognitiva, al disminuir la carga de amoniaco que llega al hígado, desde el colon (p. ej., al ingerir lactulosa, un carbohidrato no absorbible, que en el interior del colon es transformado en ácidos grasos de cadena corta y que "atrapa" el amoniaco luminal en su forma ionizada). Sin embargo, en la enfermedad grave, el único tratamiento verdaderamente eficaz radica en llevar a cabo un trasplante hepático, si bien la escasez de órganos disponibles significa que hay un gran interés por los dispositivos de asistencia hepática artificiales que podrían depurar la sangre.

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

En el cuadro 28-1, se listan las principales proteínas sintetizadas por el hígado. La albúmina es cuantitativamente la más importante y contribuye a la mayor parte de la presión oncótica del plasma. Muchos de los productos son **proteínas de fase aguda,** proteínas sintetizadas y secretadas hacia el plasma cuando hay exposición a estímulos estresantes (véase cap. 3). Algunas más son proteínas que transportan esteroides y otras hormonas en el plasma y se conocen otras más, las cuales corresponden a factores de la coagulación. Después de una hemorragia, el hígado restituye las proteínas plasmáticas en cuestión de días a semanas. La única clase principal de proteínas plasmáticas que no sintetiza el hígado son las inmunoglobulinas.

BILIS

La bilis está constituida por los ácidos biliares, los pigmentos biliares y otras sustancias disueltas en una solución electrolítica alcalina semejante al jugo pancreático (cuadro 28-2). Cada día se secretan casi 500 ml. Algunos de los componentes de la bilis se reabsorben en el intestino y luego los vuelve a excretar el hígado (**circulación enterohepática**). Además de su participación en la digestión y la

CUADRO 28-2 Composición de la bilis del conducto hepático de seres humanos

Agua	97.0%
Sales biliares	0.7%
Pigmentos biliares	0.2%
Colesterol	0.06%
Sales inorgánicas	0.7%
Ácidos grasos	0.15%
Fosfatidilcolina	0.2%
Grasa	0.1%
Fosfatasa alcalina	…

absorción de grasas (véase cap. 26), la bilis (y subsecuentemente las heces) constituyen la principal vía de excreción de los productos de desecho que son liposolubles.

Los glucurónidos de los **pigmentos biliares,** bilirrubina y biliverdina, confieren a la bilis su color amarillo dorado. En el capítulo 31, se describe con detalle la formación de estos compuestos de desintegración de la hemoglobina y en el siguiente apartado se analiza su excreción.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE LA BILIRRUBINA

La mayor parte de la bilirrubina del organismo se forma en los tejidos por la desintegración de la hemoglobina (véase cap. 31; **fig. 28-4**). La bilirrubina se une a la albúmina presente en la circulación. Gran parte de ella está fijada ávidamente, pero una porción se disocia en el hígado, y la bilirrubina libre penetra en los hepatocitos a través de un miembro de la familia del polipéptido del transporte de aniones orgánicos y se liga a las proteínas citoplásmicas **(figura 28-5)**.

Dicha bilirrubina enseguida se conjuga con el ácido glucurónico en una reacción catalizada por la enzima **glucuronil transferasa** (UDP-glucuronosiltransferasa). Esta enzima se encuentra principalmente en el retículo endoplásmico liso. Cada molécula de bilirrubina reacciona con dos moléculas de ácido difosfoglucurónico de uridina (UDPGA) para formar diglucurónido de bilirrubina. Este glucurónido, más hidrosoluble que la bilirrubina libre, es transportado luego contra un gradiente de concentración y quizá por un transportador activo conocido como proteína de resistencia a múltiples fármacos-2 (MRP-2) hacia los canalículos biliares. Una pequeña cantidad de glucurónido de bilirrubina se escapa hacia la sangre, donde se une de manera menos firme a la albúmina que es su bilirrubina libre, y es excretada en la orina. Por consiguiente, la bilirrubina plasmática total normalmente consta de bilirrubina libre más una pequeña cantidad de bilirrubina conjugada. La mayor parte del glucurónido de bilirrubina pasa hacia el intestino a través de los conductos biliares.

La mucosa intestinal es relativamente impermeable a la bilirrubina conjugada pero permeable a la bilirrubina no conjugada y a los urobilinógenos, derivados incoloros de la bilirrubina formados por la acción de las bacterias en el intestino. Como consecuencia, algunos de los pigmentos biliares y los urobilinógenos se reabsorben

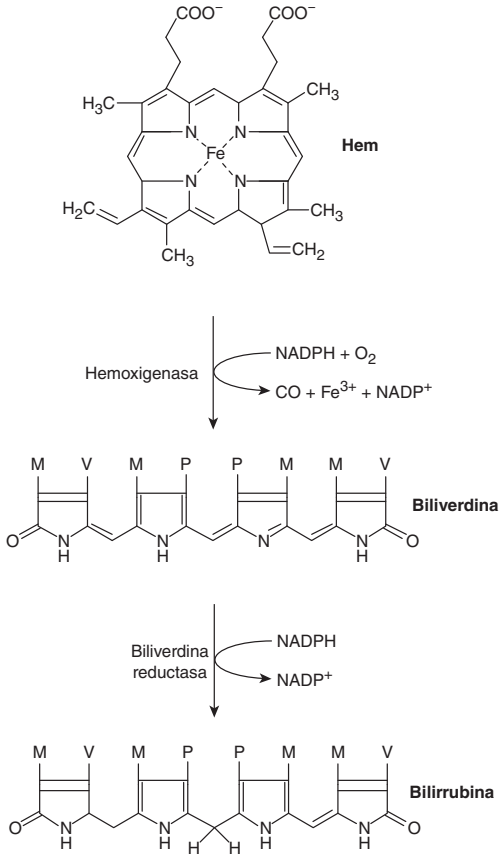


FIGURA 28-4 La conversión del hem a bilirrubina es una reacción de dos pasos, catalizada por la hemoxigenasa y la biliverdina reductasa. M, metil; P, propionato; V, vinil.

en la circulación porta. Algunas de las sustancias reabsorbidas son excretadas de nuevo por el hígado (circulación enterohepática), pero pequeñas cantidades de urobilinógenos entran en la circulación enteral y son eliminados en la orina.

ICTERICIA

Cuando la bilirrubina libre o conjugada se acumula en sangre, la piel, las escleróticas y las mucosas adoptan un color amarillo. Esta coloración amarilla se conoce como **ictericia** y suele ser detectable cuando la bilirrubina plasmática total es > 2 mg/100 ml (34 µmol/L). La hiperbilirrubinemia puede deberse a: 1) producción excesiva de bilirrubina (anemia hemolítica, etc.; véase cap. 31); 2) disminución de la absorción de bilirrubina hacia las células hepáticas; 3) alteraciones en la unión intracelular de proteínas o la conjugación; 4) trastornos en la secreción de bilirrubina conjugada hacia los conductillos biliares, o 5) obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos. Cuando se debe a uno de los primeros tres factores, la bilirrubina libre aumenta. Cuando la causa corresponde a las alteraciones de la secreción de bilirrubina conjugada o la obstrucción de las vías biliares, el glucurónido de bilirrubina refluye hacia la sangre y la bilirrubina conjugada es la que se eleva de manera predominante en el plasma.

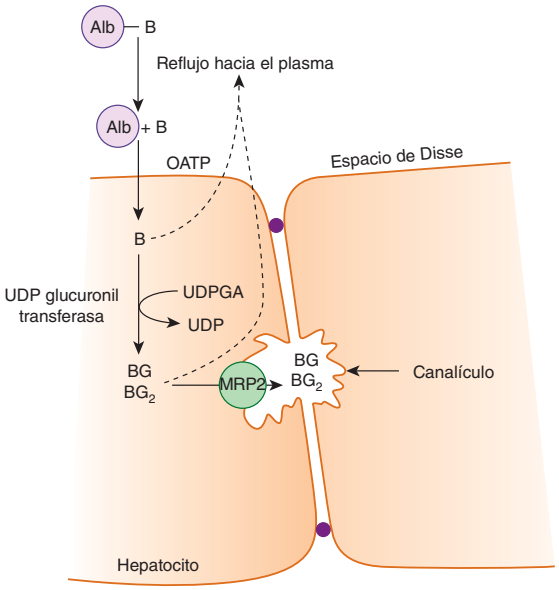


FIGURA 28-5 Procesamiento de la bilirrubina en los hepatocitos. La bilirrubina (B) unida a la albúmina (Alb) entra en el espacio de Disse adyacente a la membrana basolateral de los hepatocitos, y la bilirrubina es transportada de manera selectiva hacia el hepatocito. Ahí, es conjugada con ácido glucurónico (G). Los conjugados son secretados hacia la bilis mediante la proteína de resistencia a múltiples fármacos-2 (MRP-2). Parte de la bilirrubina no conjugada y la conjugada también refluye hacia el plasma. OATP, polipéptido transportador de anión orgánico. Los círculos violeta que unen las dos células vecinas representan las uniones ocluyentes. BG, monoglucurónido de bilirrubina; BG_2, biglucurónido de bilirrubina. UDP-G, difosfoglucosa de uridina; UDP, difosfato de uridina.

OTRAS SUSTANCIAS CONJUGADAS POR LA GLUCURONIL TRANSFERASA

El sistema de la glucuronil transferasa en el retículo endoplásmico liso cataliza la formación de los glucurónidos de diversas sustancias, además de la bilirrubina. Según se describió antes, la lista comprende esteroides (véase cap. 20) y diversos fármacos. Estos otros compuestos pueden competir con la bilirrubina por el sistema enzimático cuando se presentan en cantidades considerables. Además, diversos barbitúricos, antihistamínicos, anticonvulsivos y otras sustancias originan una intensa proliferación del retículo endoplásmico liso en los hepatocitos, con un incremento concomitante en la actividad de la glucuronil transferasa hepática. Se ha utilizado de manera satisfactoria el fenobarbital para tratar una enfermedad congénita en la cual existe una deficiencia relativa de glucuronil transferasa (deficiencia de UDP-glucuronosiltransferasa tipo 2).

OTRAS SUSTANCIAS EXCRETADAS EN LA BILIS

El colesterol y la fosfatasa alcalina se eliminan por la bilis. En pacientes con ictericia generada por obstrucción intrahepática o extrahepática de las vías biliares, suelen elevarse las concentraciones sanguíneas de estas dos sustancias. Por lo general, se presenta una elevación mucho más pequeña cuando la ictericia se debe a una enfermedad hepatocelular no obstructiva. Las hormonas adrenocorticales y otros esteroides al igual que diversos fármacos son excretados en la bilis y después se reabsorben (circulación enterohepática).

METABOLISMO Y EXCRECIÓN DE AMONIACO

El hígado es decisivo para el control del amoniaco en el organismo. Las concentraciones de esta sustancia deben regularse de manera cuidadosa por cuanto es tóxico para el sistema nervioso central (SNC) y pasa libremente a través de la barrera hematoencefálica. El hígado es el único órgano en el cual se expresa el ciclo completo de la urea (también conocido como el ciclo de Krebs-Henseleit) (fig. 1-20). Esto convierte el amoniaco de la circulación sanguínea en urea, que luego puede excretarse en la orina **(fig. 28-6)**.

El amoniaco presente en la circulación se deriva principalmente de colon y riñones y, en menores cantidades, de la desintegración de los eritrocitos y el metabolismo muscular. Conforme pasa a través del hígado, la mayor parte del amoniaco presente en la circulación es distribuida hacia los hepatocitos, en cuyas mitocondrias se convierte en fosfato de carbamoil, el cual, a su vez, reacciona con la ornitina para generar citrulina. Una serie de reacciones citoplásmicas subsiguientes acaban por generar arginina y esta puede deshidratarse para formar urea y ornitina. Esta última vuelve a las mitocondrias para comenzar otro ciclo y, la urea, como una molécula pequeña, se difunde fácilmente de nuevo hacia la sangre sinusoidal. Después es filtrada en los riñones y eliminada del organismo en la orina.

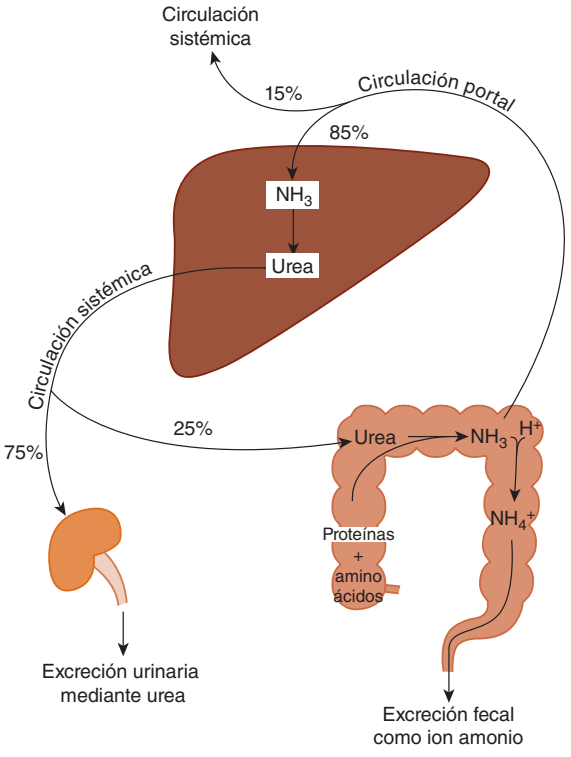


FIGURA 28-6 Homeostasis del amoniaco de todo el organismo en el estado de salud. La mayor parte del amoniaco producido por el organismo es excretado por los riñones mediante la urea.

SISTEMA BILIAR

FORMACIÓN DE BILIS

La bilis contiene sustancias que son activamente secretadas hacia la misma a través de la membrana canalicular, como los ácidos biliares, la fosfatidilcolina, la bilirrubina conjugada, el colesterol y los xenobióticos. Cada uno de estos compuestos entra en la bilis por medio de un transportador canalicular específico. Sin embargo, se considera que la secreción activa de ácidos biliares es la principal fuerza impulsora para la formación inicial de la bilis canalicular. Dado que tiene actividad osmótica, esta última es hipertónica de manera transitoria. Sin embargo, las uniones intercelulares que unen a los hepatocitos adyacentes son relativamente permeables y, por tanto, otra serie de sustancias adicionales ingresan de modo pasivo a la bilis desde el plasma por difusión. Tales sustancias comprenden agua, glucosa, calcio, glutatión, aminoácidos y urea.

La fosfatidilcolina que entra en la bilis forma micelas mixtas con los ácidos biliares y el colesterol. La proporción de ácidos biliares:fosfaditilcolina:colesterol en la bilis canalicular es de aproximadamente 10:3:1. Las modificaciones de esta razón pueden producir la precipitación del colesterol y dar lugar a la formación de un tipo de cálculos biliares **(fig. 28-7)**.

La bilis es transportada luego a conductillos y conductos biliares cada vez más grandes, donde experimenta modificación de su composición. Los conductillos biliares están revestidos de colangiocitos, que son células epiteliales cilíndricas especializadas. Sus uniones intercelulares son menos permeables que las de los hepatocitos, aunque se mantienen libremente permeables al agua y, como consecuencia, la bilis sigue siendo hipotónica. Los conductillos depuran componentes del plasma, como glucosa y aminoácidos, y los regresan a la circulación mediante el transporte activo. El glutatión también es hidrolizado en sus aminoácidos constitutivos por una enzima, la glutamiltranspeptidasa γ (GGP), expresada en la membrana apical de los colangiocitos. La eliminación de la glucosa y los aminoácidos probablemente es importante para evitar la proliferación bacteriana en la bilis, sobre todo durante su almacenamiento en la vesícula biliar (véase adelante). Los conductillos también secretan bicarbonato en respuesta a la secretina durante el periodo posprandial, así como inmunoglobulina A (IgA) y moco para protección.

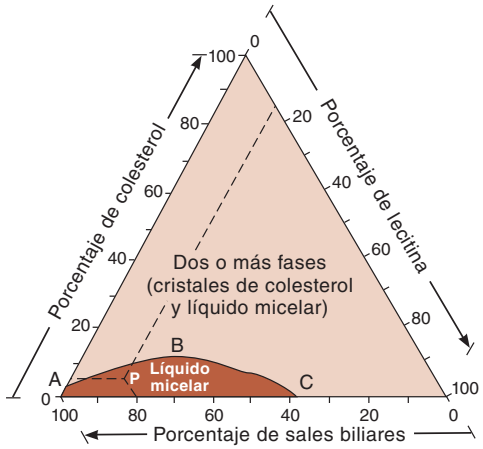


FIGURA 28-7 Solubilidad del colesterol en la bilis como una función de las proporciones de lecitina, sales biliares y colesterol. En la bilis que tiene una composición correspondiente a cualquier punto por debajo de la línea ABC (p. ej., punto P), el colesterol se encuentra solo en una solución micelar; los puntos por encima de la línea ABC corresponden a la bilis en la cual también hay cristales de colesterol. (Reproducido con autorización de Small DM: Gallstones, N Engl J Med 1968;Sep 12;279(11):588-593.)

CUADRO 28-3 Comparación de la bilis de los conductos hepáticos con la de la vesícula biliar

	Bilis de los conductos hepáticos	Bilis de la vesícula biliar
Porcentaje de sólidos	2-4	10-12
BÁcidos biliares (mmol/L)	10-20	50-200
pH	7.8-8.6	7.0-7.4

FUNCIONES DE LA VESÍCULA BILIAR

En los individuos sanos, la bilis fluye hacia la vesícula biliar cuando se cierra el esfínter de Oddi (es decir, el periodo entre las comidas). En la vesícula biliar, la bilis es concentrada por la absorción de agua. El grado de esta concentración se refleja en el aumento de la cifra de sólidos **(cuadro 28-3)**; la bilis hepática tiene 97% de agua, en tanto el contenido promedio de agua de la vesícula biliar es de 89%. No obstante, dado que los ácidos biliares conforman una solución micelar, las micelas simplemente se vuelven más grandes, y puesto que la osmolaridad es una propiedad de coligación, la bilis se conserva isotónica. Sin embargo, la bilis se vuelve levemente ácida conforme los iones de sodio son intercambiados por protones (aunque la concentración global de los iones de sodio aumenta con una pérdida concomitante de cloruro y bicarbonato, a medida que la bilis se concentra).

Cuando se pinza el colédoco y el cístico, la presión biliar aumenta a casi 320 mm de bilis en 30 min y se detiene la secreción biliar. Sin embargo, cuando se pinza el colédoco y se deja abierto el cístico, se reabsorbe el agua en la vesícula biliar y la presión intrabiliar aumenta solo a casi 100 mm de bilis en varias horas.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN BILIAR

Cuando el alimento entra en la boca, disminuye la resistencia del esfínter de Oddi bajo las influencias nerviosas y hormonales **(fig. 28-8)**. Los ácidos grasos y los aminoácidos presentes en el duodeno liberan colecistocinina, lo cual origina la contracción de la vesícula.

La producción de bilis aumenta por la estimulación de los nervios vagos o por la hormona secretina, lo cual incrementa el contenido de agua y HCO_3^- de la bilis. Las sustancias que elevan la secreción de bilis se conocen como **coleréticos.** Los propios ácidos biliares constituyen uno de los coleréticos fisiológicos más importantes.

EFECTOS DE LA COLECISTECTOMÍA

La secreción periódica de bilis de la vesícula biliar ayuda a la digestión pero no es esencial para la misma. Los pacientes sujetos a colecistectomía mantienen un buen estado de salud y nutrición con una descarga lenta y constante de bilis hacia el duodeno, aunque

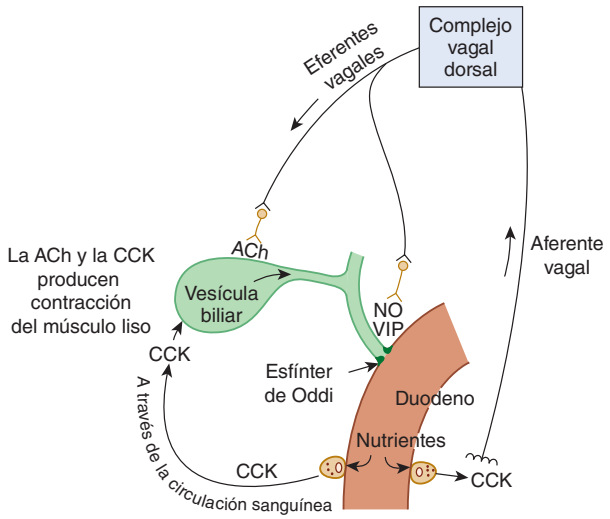


FIGURA 28-8 Control neurohumoral de la contracción de la vesícula biliar y la secreción biliar. La liberación endocrina de la colecistocinina (CCK) en respuesta a nutrientes contrae la vesícula biliar. La CCK también activa los aferentes vagales para inducir un reflejo vasovagal que refuerza la contracción vesicular (con utilización de acetilcolina [ACh]) y relajación del esfínter de Oddi para permitir la salida de la bilis (con utilización de óxido nítrico y péptido intestinal vasoactivo [VIP]).

tarde o temprano el colédoco se dilata un poco y más bilis tiende a entrar al duodeno después de las comidas en comparación con otros momentos. Los pacientes a quienes se realizó colecistectomía pueden incluso tolerar los alimentos fritos, aunque por lo general deben evitar la comida con alto contenido de lípidos.

VISUALIZACIÓN DE LA VESÍCULA BILIAR

La exploración del hipocondrio derecho con un haz ultrasónico (**ecografía**) y la tomografía computarizada (CT) se han vuelto los métodos más ampliamente utilizados para visualizar la vesícula biliar y detectar cálculos biliares. Un tercer recurso para el diagnóstico de las enfermedades biliares es la **gammagrafía de la vesícula.** Luego de aplicar por vía intravenosa, los derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio-99m, estos se expulsan por la bilis y proporcionan excelentes imágenes de cámara γ de la vesícula biliar y los conductos biliares. La respuesta de dicho órgano a la colecistocinina puede entonces observarse tras la administración intravenosa de la hormona. El árbol biliar también puede visualizarse mediante la inyección de medios de contraste desde un tubo de un endoscopio insertado en el esfínter de Oddi, en un procedimiento conocido como colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP). Es incluso posible insertar pequeños instrumentos, mediante los cuales se extraen fragmentos de cálculos biliares que pueden obstruir el flujo de bilis, el de jugo pancreático o ambos **(recuadro clínico 28-2)**.

RECUADRO CLÍNICO 28-2

Cálculos biliares

La **colelitiasis,** es decir, la formación de cálculos biliares, es un trastorno frecuente. Su incidencia aumenta con la edad, de manera que en Estados Unidos, por ejemplo, 20% de las mujeres y 5% de los varones de 50 a 65 años de edad padecen cálculos biliares. Estos son de dos tipos: de bilirrubinato de calcio y de colesterol. En dicho país y en Europa, 85% de los cálculos es de colesterol. Al parecer tres factores intervienen en la formación de los cálculos de colesterol. Uno es la estasis biliar; los cálculos se forman en la bilis, la cual es secuestrada en la vesícula biliar más que en la bilis que fluye por los conductos biliares. Un segundo factor es la supersaturación de la bilis con colesterol. Este último es muy insoluble en la bilis y se mantiene en solución en las micelas solo a determinadas concentraciones de sales biliares y lecitina. A las concentraciones por encima de la línea ABC de la figura 28-7, la bilis está supersaturada y contiene pequeños cristales de colesterol además de las micelas. Sin embargo, muchos individuos normales que no forman cálculos biliares también tienen una bilis supersaturada. El tercer factor es una mezcla de factores de nucleación que favorece la formación de cálculos a partir de la bilis supersaturada. Fuera del organismo, la bilis de los pacientes con colelitiasis forma cálculos en un lapso de dos a tres días, en tanto la bilis de los individuos normales tarda más de dos semanas en constituir cálculos. No se ha establecido la índole exacta de los factores de nucleación, aunque se han involucrado las glucoproteínas presentes en el moco de la vesícula biliar. Además, no se ha dilucidado si los cálculos se forman como resultado de la producción excesiva de componentes que favorecen la nucleación o de la menor producción de componentes antinucleación que impiden la formación de los cálculos en las personas normales.

Los cálculos que obstruyen la salida de bilis desde el hígado pueden ocasionar **ictericia obstructiva**. Si el flujo de bilis es totalmente bloqueado, se acumulan en la corriente sanguínea sustancias que son excretadas normalmente por la bilis, como el colesterol. La interrupción de la circulación enterohepática de ácidos biliares también induce al hígado a sintetizar ácidos grasos con un índice y rapidez mayores. Algunos de los ácidos grasos en cuestión se excretan por los riñones y de este modo tales órganos aportan un mecanismo para la excreción indirecta de una parte del colesterol, cuando menos. Sin embargo, la retención de constituyentes biliares también causa efectos tóxicos en el hígado.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de los cálculos vesiculares depende de su naturaleza y de la gravedad de los síntomas. Muchos, en particular si son pequeños y quedan retenidos en la vesícula podrían no causar síntomas. Los de mayor tamaño pueden originar obstrucción y requerir extracción quirúrgica o por medio de ERCP. Los agentes orales para disolución pueden lograr disolver los cálculos pequeños compuestos de colesterol, pero el efecto es lento y las concreciones reaparecen una vez que se interrumpe el tratamiento. Una cura definitiva en el caso de individuos que presentan ataques repetitivos de colelitiasis sintomática es la extirpación de la vesícula, que hoy en día se practica por vía laparoscópica.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El hígado lleva a cabo gran cantidad de reacciones metabólicas y sirve para desintoxicar y eliminar muchas sustancias exógenas, así como metabolitos endógenos para el organismo, que serían dañinos si se dejan acumular.
- La estructura hepática es tal que puede filtrar grandes cantidades de sangre y eliminar incluso sustancias hidrófobas que están unidas a proteínas. Esta función es realizada por un endotelio fenestrado. El hígado también recibe esencialmente toda la sangre venosa del intestino antes de enviarla al resto del organismo.
- El hígado sirve para amortiguar la glucosa de la sangre, sintetizar la mayor parte de las proteínas plasmáticas, contribuir al metabolismo de los lípidos y preservar la homeostasis del colesterol.
- La bilirrubina es un producto terminal del metabolismo del hem que es glucuronizada por el hepatocito para permitir su excreción en la bilis. La bilirrubina y sus metabolitos proporcionan el color a la bilis y las heces.
- El hígado elimina amoniaco de la sangre y lo convierte en urea para su excreción por los riñones. Una acumulación de amoniaco y de otras sustancias tóxicas produce encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática.
- La bilis contiene sustancias secretadas activamente a través de la membrana canalicular por los hepatocitos y notablemente ácidos biliares, la fosfatidilcolina y el colesterol. La composición de la bilis es modificada conforme pasa a través de los conductos biliares y es almacenada en la vesícula biliar. La contracción de esta es regulada para coordinar la disponibilidad de bilis durante las horas de las comidas.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Un paciente que sufre colitis ulcerosa grave es sometido a colectomía total con elaboración de un estoma. Después de la recuperación completa de la operación y al comparar su estado posoperatorio con el que tenía antes de la operación: ¿cuál de los siguientes factores cabría esperar que disminuya?
   A. Capacidad de absorber lípidos
   B. Capacidad de coagular la sangre
   C. Concentraciones circulantes de ácidos biliares conjugados
   D. Urea en orina
   E. Urobilinógeno en orina.
2. Una cirujana estudia nuevos métodos de trasplante de hígado y realiza una hepatectomía completa en un animal de experimentación. Antes de injertar el hígado donado. ¿De cuál de los siguientes elementos cabría esperar aumento en la concentración sanguínea?
   A. Glucosa
   B. Fibrinógeno
   C. 25-hidroxicolecalciferol
   D. Bilirrubina conjugada
   E. Estrógenos.
3. ¿Cuál de los siguientes tipos de células protege contra la septicemia consecutiva a la translocación de bacterias intestinales?
   A. Célula estrellada hepática
   B. Colangiocito
   C. Célula de Kupffer
   D. Hepatocito
   E. Célula epitelial de la vesícula biliar.
4. El citocromo P450s (CYPs) se expresa de manera extraordinaria en los hepatocitos. ¿En cuál de las siguientes *no desempeña* una función importante?
   A. Formación de ácidos biliares
   B. Carcinogénesis
   C. Formación de hormonas esteroideas
   D. Desintoxicación de fármacos
   E. Síntesis de glucógeno.
5. Una mujer de 40 años acude con su médico familiar y le señala que ha tenido dolor abdominal episódico e intenso, en particular fuerte después de ingerir una comida grasosa. Un estudio imagenológico señala que su vesícula biliar muestra dilatación aguda y se hace el diagnóstico de colelitiasis. ¿En qué sitio anatómico un cálculo vesicular agravaría el riesgo de pancreatitis?
   A. Conducto hepático izquierdo
   B. Conducto hepático derecho
   C. Conducto cístico
   D. Colédoco
   E. Esfínter de Oddi.
6. La bilis de la vesícula biliar, en comparación con la que está en el hígado, contiene una menor concentración de:
   A. Ácidos biliares
   B. Iones de sodio
   C. Protones
   D. Glucosa
   E. Iones de calcio.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Ankoma-Sey V: Hepatic regeneration—Revising the myth of Prometheus. News Physiol Sci 1999;14:149.

Arias I, Wolkoff A, Boyer J, *et al.* (editors): *The Liver: Biology and Pathobiology,* 5th ed. John Wiley and Sons, 2010.

Chong L, Marx J: Lipids in the limelight. Science 2001;294:1861.

Hofmann AF: Bile acids: The good, the bad, and the ugly. News Physiol Sci 1999;14:24.

Lee WM: Drug-induced hepatoxicity. N Engl J Med 2003;349:474.

Meier PJ, Stieger B: Molecular mechanisms of bile formation. News Physiol Sci 2000;15:89.

Michalopoulos GK, DeFrances MC: Liver regeneration. Science 1997;276:60.

Trauner M, Meier PJ, Boyer JL: Molecular mechanisms of cholestasis. N Engl J Med 1998;339:1217.

SECCIÓN V Fisiología cardiovascular

Las células viven dentro de un compartimiento acuoso conocido como líquido intersticial y a partir de este el aparato cardiovascular ha evolucionado para asegurar que su composición se mantenga dentro de un estrecho margen de variación. La homeostasis se logra al "bombear" o hacer que circule un compartimiento líquido separado (plasma) en todo el cuerpo, en donde se va condicionando a medida que pasa por órganos específicos que le aportan nutrientes como oxígeno, hormonas y metabolitos necesarios; al mismo tiempo a través de este eliminan productos de desecho. Ocurrido lo anterior, el plasma aporta sustancias necesarias a otros órganos y tejidos. La transferencia eficiente de sustancias entre las células y el plasma se efectúa gracias a redes densas de capilares que oponen resistencia mínima al intercambio de sustancias a través de sus paredes y también cuentan con distancias cortas para difusión, entre los capilares y los sitios en los cuales se utilizarán tales productos. La función de bombeo de este sistema depende del corazón, un órgano con cuatro cavidades que impulsa sangre en dos circuitos en serie, uno que riega los pulmones y otro que se ocupa de la circulación del resto del cuerpo.

En principio, parecería que todo lo expresado es bastante sencillo. Sin embargo, en la realidad se necesita una regulación minuto a minuto muy precisa para asegurar que los órganos reciben las sustancias que necesitan en el momento correcto, en particular, en caso de exigencias siempre cambiantes. Por ejemplo, cuando una persona comienza a ejercitarse, inmediatamente requiere oxígeno y glucosa adicionales para que sus músculos en contracción permanezcan activos. En el cerebro, en donde no existe la capacidad de almacenar glucosa, el riego sanguíneo debe mantenerse constante para asegurar el estado de conciencia incluso ante grandes exigencias hidrostáticas (como es pasar del decúbito a la posición erecta). Por todo lo expuesto, el aparato cardiovascular debe tener la capacidad de ajustar la velocidad con la cual circula el plasma en el organismo en su totalidad, y redirigir el flujo plasmático a los sitios en que más se necesita. Además, el cuerpo es un sistema "abierto" y ello significa que algunos constituyentes como el agua, se pierden de manera incesante hacia el entorno. La circulación y los órganos que la condicionan deben reaccionar inmediatamente a estas amenazas de la homeostasis, para que no se pierda la función apropiada de sistemas y órganos vitales que típicamente operan dentro de límites estrechos de osmolaridad, pH, saturación de oxígeno y otras variables.

En esta sección se revisan los componentes del aparato cardiovascular que le permiten satisfacer las necesidades de transferencia de sustancias. En primer término se revisa la actividad eléctrica que al actuar hace que las cavidades cardiacas se contraigan en forma ordenada, es decir, que desplacen la sangre en una sola dirección. Luego, se consideran las propiedades de la sangre y sus componentes que la tornan adecuada para transportar solutos disueltos al líquido intersticial, y de él a ella. El siguiente tema son las propiedades de los vasos sanguíneos es decir los "tubos de la circulación" junto con los mecanismos que los regulan. Finalmente se analiza la circulación en áreas corporales con necesidades particulares.

Sin duda alguna el aparato cardiovascular funcional es un elemento indispensable para la vida y surge inmediatamente daño irreversible en diversos órganos si el corazón deja de contraerse. Trastornos menos drásticos de este aparato también imponen una carga patológica considerable. De hecho, en forma global, las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa principal de muerte y de discapacidad importante a nivel mundial. En Estados Unidos, las cardiopatías y la apoplejía ocupan los sitios primero y tercero en frecuencia como causas de muerte y se ha calculado que uno de cada tres estadounidenses adultos tiene alguna forma de trastorno cardiovascular. Las enfermedades cardiovasculares también encabezan la lista de las causas de hospitalización y son responsables de la mayor carga económica, comparadas con el resto de las entidades. Por último, si bien se han hecho progresos notables en el tratamiento y prevención de algunas enfermedades cardiovasculares, la "epidemia" cada vez mayor de obesidad y el incremento en la proporción de la población que tiene como mínimo un factor de riesgo cardiovascular, han despertado alarma considerable en las autoridades de salud pública. Los hechos mencionados destacan la importancia de que el futuro profesionista de la salud entienda en forma precisa la fisiología cardiovascular.

Origen del latido cardiaco y actividad eléctrica del corazón

CAPÍTULO 29

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la estructura y la función del sistema de conducción del corazón y comparar los potenciales de acción en cada una de sus partes.
- Describir la forma en que se registra el electrocardiograma (ECG), las ondas ECG y la relación del mismo con el eje eléctrico del corazón.
- Nombrar las arritmias cardiacas frecuentes y describir el proceso que las origina.
- Listar las principales manifestaciones electrocardiográficas tempranas y tardías del infarto de miocardio y explicar los cambios tempranos, desde el punto de vista de los cambios iónicos que los ocasionan.
- Describir los cambios electrocardiográficos y los de la función cardiaca originados por las alteraciones en la composición iónica de los líquidos corporales.

INTRODUCCIÓN

En situaciones normales, las partes del corazón laten en una secuencia ordenada: la contracción de las aurículas (**sístole auricular**) va seguida de la contracción de los ventrículos (**sístole ventricular**) y, durante la **diástole**, las cuatro cavidades se relajan. El latido cardiaco se origina en un **sistema de conducción cardiaca** especializado y se extiende por este sistema a todas las partes del miocardio. Las estructuras que conforman el sistema de conducción son el nódulo **sinoauricular (nódulo SA)**; las **vías auriculares internodales**; el nódulo **auriculoventricular** (nódulo **AV):** el **haz de His** y sus ramas, y el **sistema de Purkinje**. Las diversas partes del sistema de conducción y, en condiciones anormales, las partes del miocardio, son capaces de emitir una descarga espontánea. Sin embargo, el nódulo sinoauricular descarga con más rapidez, propagándose su despolarización hacia las otras regiones antes que estas emitan descargas espontáneas. Por tanto, dicho nódulo es el **marcapaso cardiaco** normal, su frecuencia de activación determina la frecuencia con la que late el corazón. Los impulsos generados en el nódulo sinoauricular pasan por las vías auriculares hasta el nódulo auriculoventricular; a través de este último, aquéllos van al haz de His y, por las ramas de este, mediante el sistema de Purkinje, hacia el músculo ventricular. Cada uno de los tipos celulares del corazón posee un perfil peculiar de descarga eléctrica y la suma de todas las descargas se registra en la forma del electrocardiograma (ECG).

ORIGEN Y PROPAGACIÓN DE LA EXCITACIÓN CARDIACA

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

En el corazón humano, el nódulo sinoauricular está situado en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha. El nódulo auriculoventricular se halla en la porción posterior derecha del tabique interauricular (**fig. 29-1**). Se han identificado tres haces de fibras auriculares que contienen fibras de tipo Purkinje y que conectan el nódulo sinoauricular con el auriculoventricular: el anterior, el medio (fascículo de Wenckebach) y el posterior (fascículo de Thorel). El haz de Bachmann a veces se utiliza para identificar una rama del fascículo internodal anterior que conecta las aurículas derecha e izquierda. La conducción también avanza por los miocitos auriculares, pero es más rápida por estos haces. El nódulo auriculoventricular se continúa con el haz de His, que emite una rama izquierda en la parte superior del tabique interventricular y continúa como la rama derecha. La rama izquierda se divide en un fascículo anterior y uno posterior. Las ramas y los fascículos transcurren por el plano subendocárdico a ambos lados del tabique y entran en contacto con el sistema de Purkinje, cuyas fibras se extienden a todas partes del miocardio ventricular.

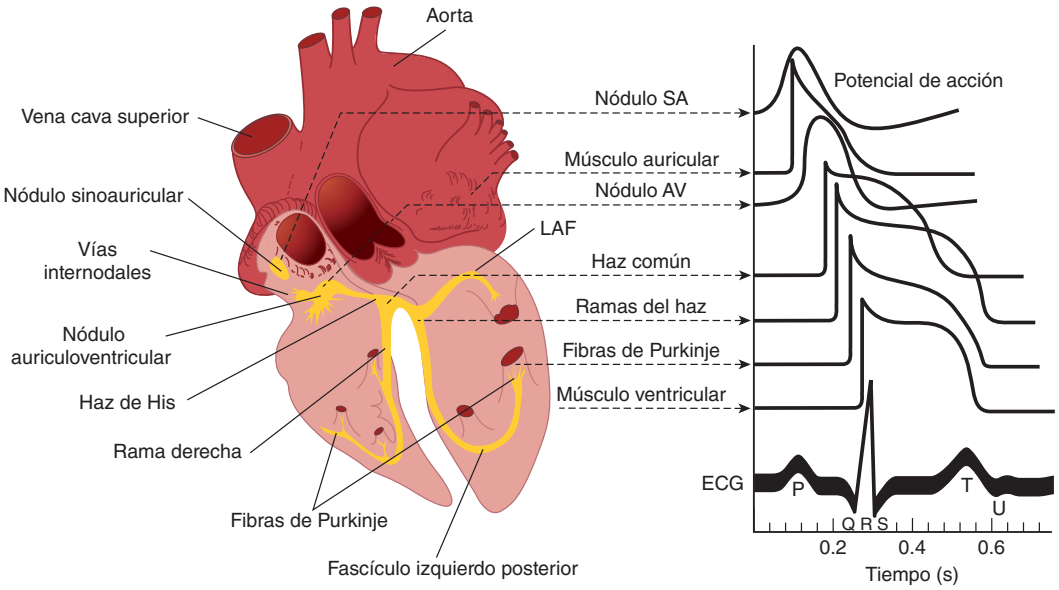


FIGURA 29-1 Sistema de conducción del corazón. Izquierda: representación anatómica del corazón humano con enfoque adicional en áreas del sistema de conducción. **Derecha:** se muestran potenciales de acción transmembrana típicos para los nodos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV); otras partes del sistema de conducción, y los músculos auricular y ventricular, junto con la relación con la actividad eléctrica registrada fuera de la célula, o sea el electrocardiograma (ECG). Los potenciales de acción y los trazos ECG se grafican en el mismo eje cronológico, pero con puntos cero diferentes en la escala vertical, con fin comparativo. LAF, fascículo anterior izquierdo. (Datos reproducidos con autorización de Donahue JG, Choo PW, Manson JE, *et al.* The incidence of herpes zoster Arch Intern Med. 155;1605-1609, 1995; Choo PW, Calil K. Donahue JG, *et al*. Risk factors for postherpetic neuralgia. Arch Intern Med 1997;157:1217-1224.)

La arquitectura histológica del típico miocardiocito (p. ej., un miocito ventricular) se describe en el capítulo 5. El sistema de conducción está compuesto en su mayor parte de músculo cardiaco modificado que tiene menos estrías y límites poco precisos. Las células individuales en regiones del corazón poseen características histológicas peculiares. Las fibras de Purkinje, que son conductoras especializadas, son grandes y gruesas con menos mitocondrias y estrías y totalmente diferentes de un miocito especializado en contracción. Las células dentro del nódulo SA y en menor magnitud dentro del nódulo AV son de menor tamaño y con estrías escasas, pero a diferencia de las fibras de Purkinje tienen menor conducción porque ofrecen una mayor resistencia interna. Las fibras del músculo auricular están separadas de las ventriculares por un anillo de tejido fibroso y, en situaciones normales, el único tejido conductor entre las aurículas y los ventrículos es el haz de His.

El nódulo sinoauricular se desarrolla a partir de estructuras del lado derecho del embrión y, el nódulo auriculoventricular, de estructuras en el lado izquierdo. Por esta razón, en el adulto, el nervio vago derecho se distribuye sobre todo en el nódulo sinoauricular y el vago izquierdo en el nódulo auriculoventricular. De igual manera, la inervación simpática del lado derecho se reparte en particular en el nódulo sinoauricular y la inervación simpática al lado izquierdo, llega sobre el nódulo auriculoventricular. En ambos lados, la mayoría de las fibras simpáticas provienen del ganglio estrellado. Las fibras noradrenérgicas son epicárdicas, mientras las vagales son endocárdicas. Sin embargo, hay conexiones para efectos inhibidores recíprocos de la inervación simpática y parasimpática del corazón de una sobre otra. Por tanto, la acetilcolina actúa en sitios presinápticos para disminuir la liberación de noradrenalina de los nervios simpáticos y, por el contrario, el neuropéptido Y liberado de las terminaciones noradrenérgicas impide la liberación de acetilcolina.

PROPIEDADES DEL MÚSCULO CARDIACO

Las respuestas eléctricas del músculo cardiaco y el tejido nodal, así como los flujos iónicos subyacentes a estas, se describen con detalle en el capítulo 5 y se revisan de manera breve aquí para establecer una comparación con las células marcapaso más adelante. Las fibras miocárdicas tienen un potencial de membrana en reposo de –90 mV **(fig. 29-2A)**. Las fibras individuales están separadas por membranas, pero la despolarización se extiende de manera radial a través de ellas, como si fueran un sincitio por la presencia de uniones comunicantes. El potencial de acción transmembrana de las células miocárdicas individuales se caracteriza por la despolarización rápida (fase 0), una repolarización rápida inicial (fase 1), una meseta (fase 2) y un proceso de repolarización lenta (fase 3), el cual hace posible regresar al potencial de membrana en reposo (fase 4). La despolarización inicial se debe a la entrada de sodio a través de los conductos de iones sodio de abertura rápida (la corriente de sodio [I_{Na}]). La desactivación de los conductos de Na^+ contribuye a la fase de repolarización rápida. La entrada de calcio a través de los conductos de calcio de abertura más lenta (la corriente de calcio, I_{Ca}) produce la fase de meseta y la repolarización se debe a la salida neta de potasio a través de múltiples tipos de conductos para este ion. La suma de las actividades eléctricas de todas las fibras musculares del corazón, registradas en forma extracelular constituye el electrocardiograma (que se revisa adelante). En la figura 29-1 se incluye la sucesión cronológica de las

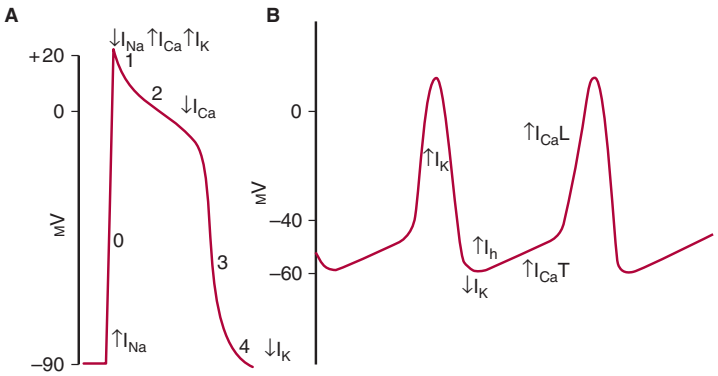


FIGURA 29-2 Comparación de potenciales de acción en el músculo ventricular y diagrama del potencial de membrana del tejido marcapaso. A) Las fases del potencial de acción en el miocito ventricular (0-4, véase el texto para obtener detalles) se superponen con los cambios principales en la corriente que contribuye a los cambios en el potencial de membrana. **B)** La corriente principal causante de cada parte del potencial del tejido marcapaso se muestra debajo o junto al componente. L, larga duración; T, transitorio. Otros conductos iónicos contribuyen a la respuesta eléctrica. Nótese que el potencial de membrana en reposo del tejido marcapaso es un poco más bajo que el del músculo auricular y ventricular. I_{Na}, corriente de sodio; I_K, corriente de potasio; I_{Ca}, corriente de calcio; I_h, corriente de hiperpolarización.

descargas de unidades individuales, relacionadas con los trazos en el ECG. Hay que destacar que el ECG es un registro eléctrico combinado, y por tal razón su forma global refleja la actividad eléctrica de células de diferentes regiones del corazón.

POTENCIALES DE MARCAPASO

Las células con descarga rítmica poseen un potencial de membrana que después de cada impulso disminuye hasta llegar al nivel basal de descarga. Por lo expuesto, dicho **prepotencial** o **potencial de marcapaso** (fig. 29-2B) desencadena el impulso siguiente. En el punto máximo de cada impulso, I_K comienza e induce la repolarización. Acto seguido I_K disminuye y se activa un conducto permeable a sodio y potasio. Este conducto es activado después de la hiperpolarización, razón por la cual se le conoce como conducto "h"; sin embargo, ante su activación poco común (en inglés funny que equivale a chistoso) se le asignó la "f" y la corriente surgida de él, como la "corriente f o chistosa". Conforme aumenta la I_h, la membrana empieza a despolarizarse y forma la primera parte del prepotencial. Luego se abren los conductos de calcio. Hay dos tipos de estos en el corazón, los conductos **T** (transitorios) y los conductos **L** (larga duración). La corriente de calcio (I_{Ca}), debida a la abertura de los conductos T, completa el prepotencial y la I_{Ca} originada por la abertura de los conductos L produce el impulso. También participan otros conductos iónicos y hay evidencia de que la liberación local de calcio del retículo sarcoplásmico (**centellas de calcio**) ocurre durante el prepotencial.

Los potenciales de acción en los nodos sinoauricular y auriculoventricular se producen sobre todo por los iones calcio, sin contribución de la entrada de iones sodio. Por consiguiente, no hay una espiga rápida despolarizante antes de la meseta, como sí la hay en otras partes del sistema de conducción y en las fibras auriculares y ventriculares. Además, los prepotenciales normales solo son prominentes en los nodos sinoauricular y auriculoventricular. Sin embargo, se conocen "marcapasos lentos" en otras partes del sistema de conducción, los cuales pueden hacerse cargo cuando los nodos sinoauricular y auriculoventricular se deprimen o si se bloquea la conducción desde estos. Las fibras musculares auriculares y ventriculares no tienen prepotenciales y emiten descargas espontáneas cuando están lesionados o presentan alguna anomalía.

Si se estimulan las fibras vagales colinérgicas que van al tejido nodal, la membrana se hiperpolariza y la pendiente de los prepotenciales disminuye (fig. 29-3) porque la acetilcolina liberada en las terminaciones nerviosas aumenta la conductancia del ion potasio del tejido nodal. Esta acción está mediada por los receptores muscarínicos M_2, los cuales, a través de la subunidad βγ de una proteína G, abren un conjunto especial de conductos de iones potasio. La corriente resultante I_{KAch} hace más lento el efecto despolarizante de la corriente I_h. Además, la activación de los receptores M_2 disminuye el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en las células, lo cual reduce la velocidad de abertura de los conductos de calcio. El resultado es la disminución de la frecuencia de descarga. La estimulación vagal potente puede abolir la descarga espontánea por algún tiempo.

En cambio, la estimulación de los nervios cardiacos simpáticos acelera el efecto despolarizante de la I_h y aumenta la frecuencia de las descargas espontáneas (fig. 29-3). La noradrenalina secretada por las terminaciones simpáticas se une con los receptores β_1, y el aumento resultante en el cAMP intracelular facilita la abertura de los conductos L, lo cual aumenta la corriente de calcio y la rapidez de la fase de despolarización del impulso.

La velocidad de descarga del nódulo sinoauricular y otro tejido nodal están influidos por la temperatura y los fármacos. La frecuencia de descarga aumenta cuando la temperatura se eleva, lo cual podría contribuir a la taquicardia relacionada con la fiebre. Los digitálicos deprimen el tejido nodal y ejercen un efecto similar al de la estimulación vagal, en particular en el nódulo AV (**recuadro clínico 29-1**; véase también el recuadro clínico 5-6).

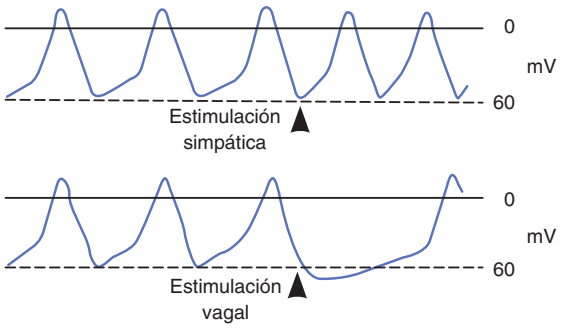


FIGURA 29-3 Efecto de la estimulación simpática (noradrenérgica) y vagal (colinérgica) en el potencial de membrana del nódulo sinoauricular. Nótese la pendiente reducida del prepotencial después de la estimulación vagal y el aumento de la descarga espontánea luego de la estimulación simpática.

RECUADRO CLÍNICO 29-1

Empleo de digitálicos

Desde hace más de 200 años se ha descrito en las publicaciones médicas el uso de digitálicos o sus preparados clínicamente útiles (digoxina y digitoxina). El principio activo se obtuvo originalmente de la planta conocida como digital (*Digitalis purpurea*). La administración en las dosis adecuadas refuerza las contracciones, gracias a los efectos inhibidores de tales fármacos en la ATPasa de sodio y potasio, y como resultado, se liberan cantidades mayores de calcio y surgen cambios en las fuerzas de contracción. Los digitálicos también tienen un efecto en la conducción eléctrica porque disminuyen la velocidad de conducción nodal AV y con ello alteran la transmisión AV a los ventrículos.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los digitálicos se han utilizado para tratar la insuficiencia sistólica del corazón. Intensifican la contractilidad y con ello mejoran el gasto cardiaco, aumentan el vaciamiento del ventrículo izquierdo y disminuyen las tensiones de llenado ventriculares. Los fármacos de esta categoría se han utilizado también para combatir la fibrilación y el aleteo auriculares. En estas situaciones, disminuyen el número de impulsos transmitidos por medio del nódulo AV y en consecuencia permiten el control eficaz de la velocidad del latido cardiaco.

En los dos casos anteriores, surgieron en los últimos 20 años tratamientos alternativos; la necesidad de regular con enorme precisión las dosis, ante la posibilidad notable de que aparecieran efectos adversos, culminó en el menor empleo de los digitálicos. Sin embargo, con conocimientos más amplios de sus mecanismos de acción y sus efectos tóxicos, los digitálicos y sus derivados clínicamente preparados siguen siendo medicamentos importantes.

PROPAGACIÓN DE LA EXCITACIÓN CARDIACA

La despolarización iniciada en el nódulo sinoauricular se propaga en sentido radial a través de las aurículas y luego converge en el nódulo auriculoventricular. La despolarización auricular se completa en 0.1 s. Como la conducción del nódulo auriculoventricular es lenta (cuadro 29-1), hay un retraso de 0.1 s (**retraso nodal auriculoventricular**) antes que la excitación se extienda a los ventrículos. Es interesante señalar que cuando hay falta de contribución de la corriente de sodio a la despolarización (fase 0) del potencial de acción, se observa una pérdida marcada de conducción. Este retraso se acorta por la estimulación de los nervios simpáticos que van al corazón y se prolonga con la estimulación de los nervios vagos. Desde la parte superior del tabique, la onda de despolarización se extiende en las fibras de Purkinje de conducción rápida a todas las regiones de los ventrículos en 0.08 a 0.1 s. En los seres humanos, la despolarización del músculo ventricular comienza del lado izquierdo del tabique interventricular y se desplaza primero a la derecha a través de la parte media del tabique; luego, la onda de despolarización se disemina por el tabique hasta la punta del corazón. Regresa por las paredes ventriculares a la hendidura auriculoventricular, y se dirige de la superficie endocárdica a la epicárdica (fig. 29-4). Las últimas partes del corazón en despolarizarse son la parte posterobasal del ventrículo izquierdo, el cono pulmonar y la parte superior del tabique.

CUADRO 29-1 Velocidad de conducción en el tejido cardiaco

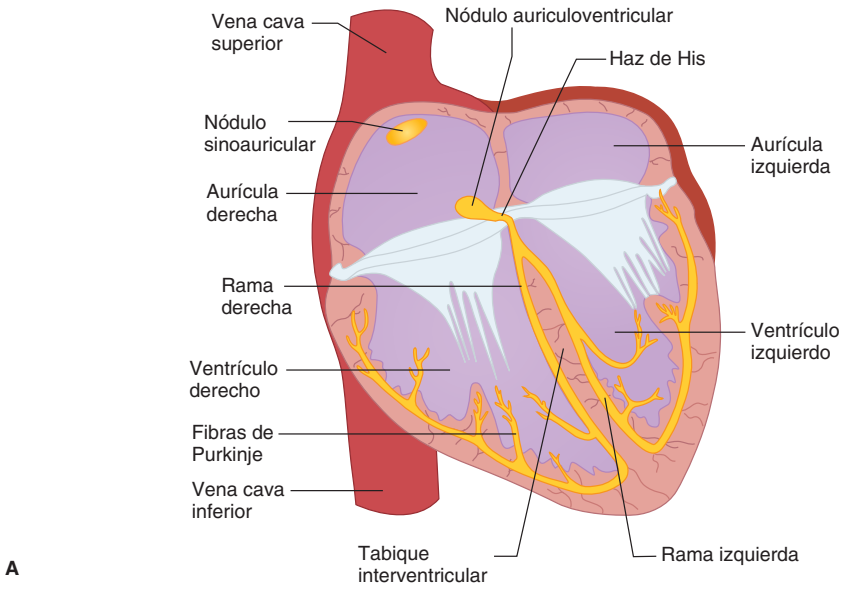
Tejido	Velocidad de conducción (m/s)
Nódulo sinoauricular	0.05
Vías auriculares	1
Nódulo auriculoventricular	0.05
Haz de His	1
Sistema de Purkinje	4
Músculo ventricular	1

ELECTROCARDIOGRAMA

Como los líquidos corporales son buenos conductores (o sea, el cuerpo es un **conductor de volumen**), las fluctuaciones en el potencial que representan la suma algebraica de los potenciales de acción de las fibras miocárdicas pueden registrarse fuera de las células. El registro de estas fluctuaciones en el potencial durante el ciclo cardiaco es el **electrocardiograma** (ECG).

Este último puede registrarse mediante un **electrodo activo o explorador** que se conecta con un electrodo indiferente en potencial cero (**registro unipolar**), o mediante el uso de dos electrodos activos (**registro bipolar**). En un conductor de volumen, la suma de los potenciales en los puntos de un triángulo equilátero con una fuente de corriente en el centro es cero en todo momento. Se puede integrar un triángulo que tenga el corazón como su centro (**triángulo de Einthoven**, véase adelante) al colocar electrodos en ambos brazos y la pierna izquierda. Estas son las **derivaciones estándar de las extremidades** que se usan en electrocardiografía. Si estos electrodos se conectan a una terminal común, se obtiene un electrodo indiferente que permanece cerca del cero. La despolarización que se desplaza hacia un electrodo activo en un conductor de volumen origina una desviación positiva, mientras la despolarización que se desplaza en sentido contrario da lugar a una desviación negativa.

Los nombres de las distintas ondas y los segmentos del electrocardiograma en los seres humanos se muestran en la figura 29-5. Por convención, se traza una desviación hacia arriba cuando el electrodo activo se vuelve positivo en relación con el electrodo indiferente, y se traza una desviación descendente cuando el electrodo activo se vuelve negativo. Como se advierte en la fig. 29-1, la onda P es producida en forma primaria por despolarización auricular; el complejo QRS es dominado por la despolarización ventricular y la T, por la repolarización ventricular. La onda U es un hallazgo inconstante que proviene a veces de miocitos ventriculares con potenciales de acción largos. Sin embargo, no se han precisado las contribuciones de dicho segmento. En el cuadro 29-2 se presentan los intervalos entre las



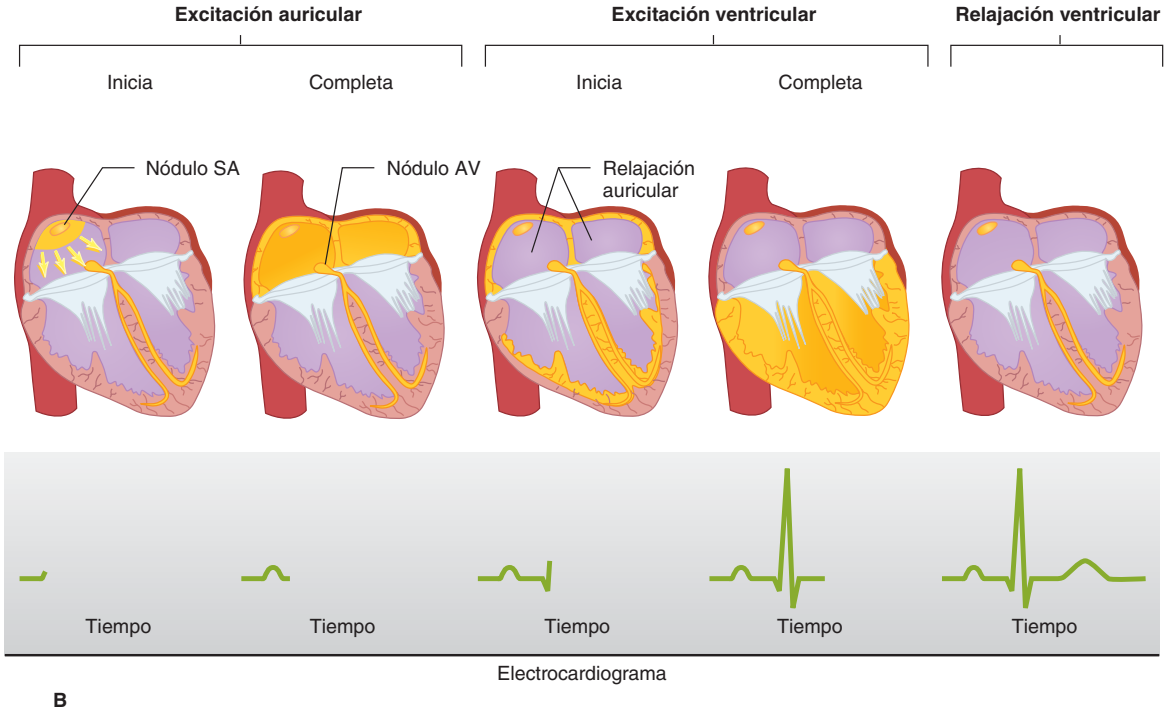


FIGURA 29-4 **Propagación normal de la actividad eléctrica en el corazón. A)** Sistema de conducción del corazón. **B)** Secuencia de la excitación cardiaca. **Arriba:** posición anatómica de la actividad eléctrica. **Abajo:** electrocardiograma correspondiente. El color amarillo indica que está despolarizado. (Reproducido con autorización de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 12th ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1986 por McGraw-Hill.)

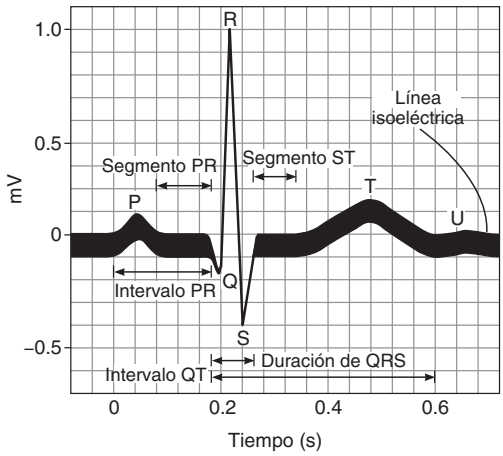


FIGURA 29-5 Ondas del electrocardiograma. Se muestran los nombres utilizados para las ondas y segmentos individuales que componen el ECG. En el texto y en el cuadro 29-2 se señala la actividad eléctrica que contribuye a las deflexiones observadas.

diversas ondas del electrocardiograma y los fenómenos cardiacos que ocurren durante estos intervalos.

DERIVACIONES BIPOLARES

Las derivaciones bipolares se usaron antes del perfeccionamiento de las derivaciones unipolares. Las **derivaciones estándar de las extremidades** registran diferencias en el potencial entre dos extremidades. Como la corriente fluye solo en los líquidos corporales, los registros obtenidos son los que se tendrían si los electrodos estuvieran en los puntos de inserción de las extremidades, sin importar en qué parte de las extremidades se coloquen los electrodos. En la derivación I, los electrodos se conectan de tal manera que se registra una desviación ascendente cuando el brazo izquierdo se vuelve positivo con respecto al derecho (brazo izquierdo positivo). En la derivación II, los electrodos están en el miembro superior derecho y la pierna izquierda, con la extremidad inferior positiva y, en la derivación III, los electrodos se hallan en el brazo izquierdo y la pierna izquierda, con el miembro inferior positivo.

CUADRO 29-2 Intervalos electrocardiográficos

Intervalos	Duraciones normales		Fenómenos en el corazón durante el intervalo
	Promedio	Rango	
Intervalo PR[a]	0.18[b]	0.12-0.20	Conducción auriculoventricular
Duración de QRS	0.08	Hasta 0.10	Despolarización ventricular
Intervalo QT	0.40[c]	Hasta 0.43	Potencial de acción ventricular
Intervalo ST (QT menos QRS)	0.32	…	Meseta del potencial de acción ventricular

[a]Medido desde el inicio de la onda P al inicio del complejo QRS.

[b]Se acorta conforme aumenta la frecuencia cardiaca, de un promedio de 0.18 s a 70 lpm hasta 0.14 s a 130 lpm.

[c]Puede ser menor (0.35) según la frecuencia cardiaca.

DERIVACIONES UNIPOLARES (V)

A menudo se usan en la electrocardiografía clínica nueve derivaciones unipolares adicionales, o sea derivaciones que registran la diferencia de potencial entre el **electrodo explorador** y un **electrodo indiferente**. Hay seis derivaciones unipolares torácicas (derivaciones precordiales) designadas V_1-V_6 (fig. 29-6) y tres derivaciones unipolares de extremidades: VR (brazo derecho), VL (brazo izquierdo) y VF (pie izquierdo). El electrodo indiferente se forma al conectar los electrodos colocados en los dos brazos y la pierna izquierda a una terminal central. Esta "derivación V" registra eficazmente el potencial de "cero", porque está situado en forma tal que tiene que quedar cancelada la actividad eléctrica. Por lo común se utilizan **derivaciones aumentadas de extremidades** designadas con la letra a (aVR, aVL, aVF). Las derivaciones aumentadas de extremidades no utilizan al electrodo "V" como el cero, sino que más bien son registros entre una extremidad aumentada y las otras dos extremidades; ello incrementa la magnitud de los potenciales 50%, sin cambio alguno en la configuración, del registro no aumentado.

Las derivaciones unipolares también se pueden colocar en la punta de catéteres o sondas, e introducir en el esófago o el corazón. Con este recurso se aumenta la sensibilidad, pero obviamente, son más invasivos y por consiguiente no constituyen la primera medida para obtener registros eléctricos.

ECG NORMAL

En la figura 29-4b se señalan los trazos ECG de un sujeto normal. Consideraciones importantes (fig. 29-7) al interpretar las configuraciones de las ondas en cada derivación son la sucesión o secuencia

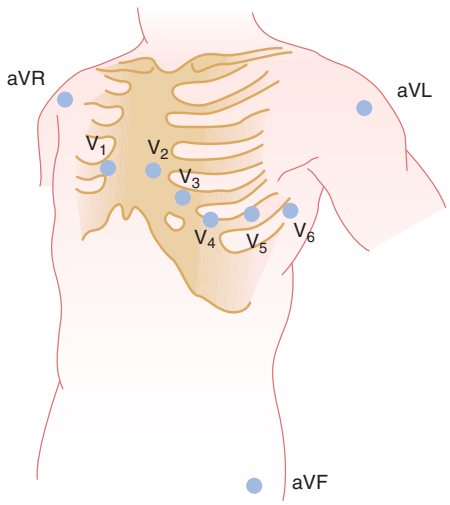


FIGURA 29-6 Derivaciones electrocardiográficas unipolares. Se señalan las posiciones de las derivaciones unipolares estándar. Las derivaciones aumentadas de extremidades (aVR, aVL y aVF) se presentan en el brazo derecho, el brazo izquierdo y la pierna izquierda, respectivamente. Las seis derivaciones torácicas (V_1-V_6) se incluyen en el sitio preciso en el que se colocan.

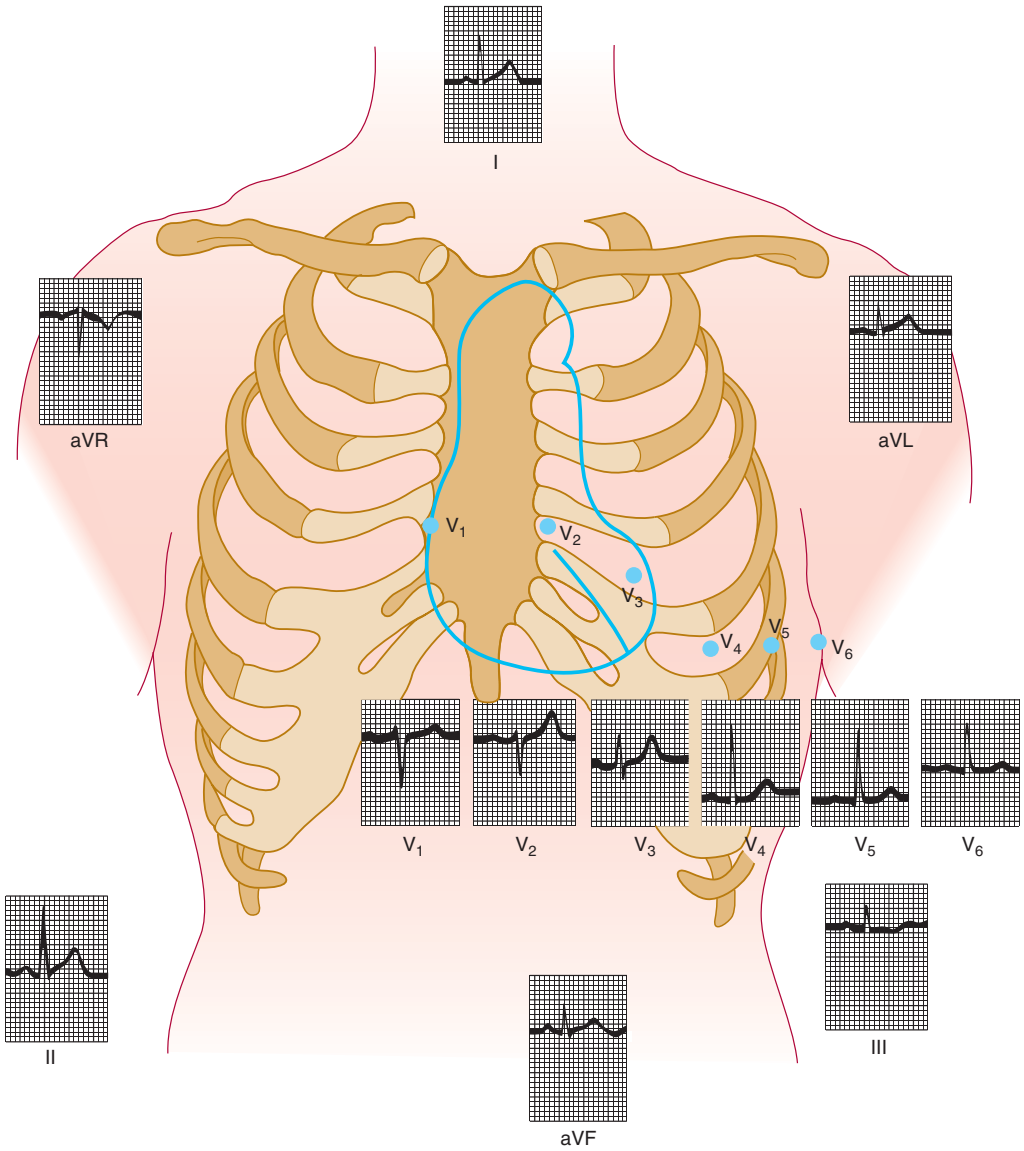


FIGURA 29-7 Electrocardiograma normal. Se muestran en los trazos ECG normales, los que corresponden a electrodos individuales (las posiciones se incluyen en la figura). Consúltese el texto si se desean detalles adicionales. (Reproducido con autorización de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 12th ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1986 por McGraw-Hill.)

con que se despolarizan las partes del corazón (fig. 29-4) y la posición del corazón en relación con los electrodos.

Las aurículas se ubican hacia la parte posterior del tórax. Los ventrículos forman la base y la superficie anterior del corazón, y el ventrículo derecho está en situación anterolateral con respecto al izquierdo. Por tanto, la aVR "mira hacia" las cavidades de los ventrículos. La despolarización auricular, la despolarización ventricular y la repolarización ventricular se desplazan al lado contrario del electrodo explorador y, por tanto, la onda P, el complejo QRS y la onda T son desviaciones negativas (descendentes); aVL y aVF miran hacia los ventrículos, por lo que las desviaciones son de predominio positivo o bifásicas. No hay onda Q en V_1 ni V_2, y la porción inicial del complejo QRS es una pequeña desviación ascendente porque la despolarización ventricular se desplaza primero por la parte intermedia del tabique de izquierda a derecha, hacia el electrodo explorador. Luego, la onda de excitación se dirige al ventrículo izquierdo, lejos del electrodo, lo cual origina una onda S grande. Por último, la onda se mueve de regreso por la pared ventricular hacia el electrodo, lo que causa el regreso a la línea isoeléctrica. Por el contrario, en las derivaciones ventriculares izquierdas (V_4-V_6) puede haber una pequeña onda Q (despolarización septal de izquierda a derecha) y existe una onda R grande (despolarización septal y ventricular izquierda), seguida en V_4 y V_5 por una onda S moderada (despolarización tardía de las paredes ventriculares que regresa hacia la unión auriculoventricular). Hay que destacar que surge enorme variación en la posición del corazón normal y que la posición modifica la configuración de los complejos electrocardiográficos en las diversas derivaciones.

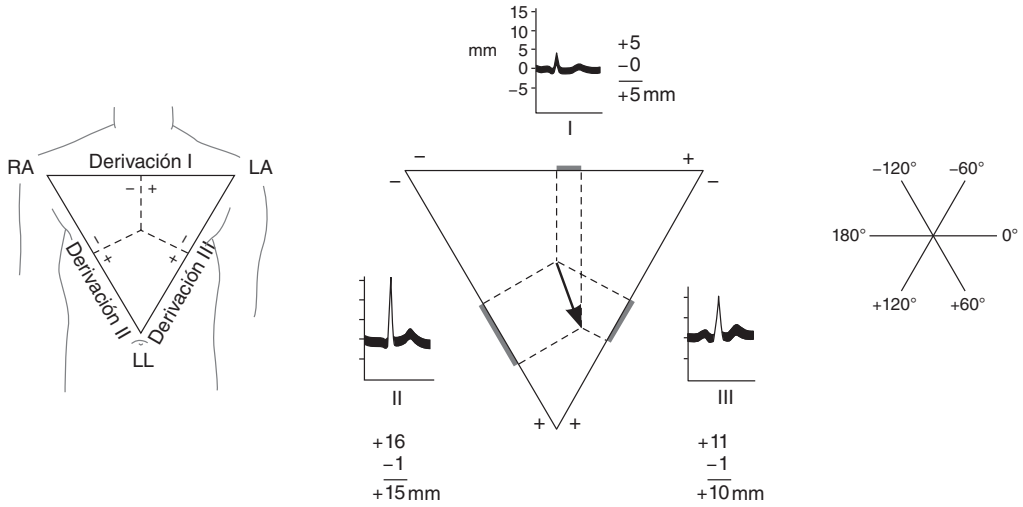


FIGURA 29-8 **Vector cardiaco. Izquierda:** triángulo de Einthoven. Las perpendiculares trazadas desde los puntos intermedios de los lados del triángulo equilátero se intersecan en el centro de la actividad eléctrica. RA, extremidad superior derecha; LA, extremidad superior izquierda; LL, extremidad inferior izquierda. **Centro:** cálculo del vector promedio de QRS. En cada derivación, se miden las distancias iguales a la altura de la onda R menos la altura de la desviación negativa más grande en el complejo QRS desde el punto intermedio del lado del triángulo que representa esa derivación. Una flecha trazada a partir del centro de la actividad eléctrica al punto de intersección de las perpendiculares extendidas desde las distancias medidas en los lados, representa la magnitud y la dirección del vector QRS promedio. **Derecha:** ejes de referencia para determinar la dirección del vector.

DERIVACIONES BIPOLARES DE EXTREMIDADES Y EL VECTOR CARDIACO

Las derivaciones estándar de las extremidades son registros de las diferencias de potencial entre dos puntos, razón por la cual la deflexión en cada una de ellas en cualquier instante denota la magnitud y la dirección de la fuerza electromotriz generada en el corazón en el eje de la derivación (**vector o eje cardiaco).** El vector en dos dimensiones en el plano frontal puede ser calculado en cualquier momento a partir de dos derivaciones estándar de las extremidades (fig. 29-8) si se asume que la ubicación de los tres electrodos forman la punta de un triángulo equilátero (triángulo de Einthoven) y que el corazón se encuentra en el centro del mismo. Estas suposiciones no están del todo garantizadas, pero los vectores calculados son aproximaciones útiles. A menudo se traza un **vector QRS promedio** ("eje eléctrico del corazón") con base en la desviación promedio de QRS de cada derivación, como se muestra en la figura 29-8. Este es un vector **promedio**, a diferencia del vector **instantáneo**, y las desviaciones promedio de QRS deben medirse mediante la integración de los complejos QRS. Sin embargo, estas pueden aproximarse mediante la medición de las diferencias netas entre los picos positivos y negativos de QRS. La dirección normal del vector QRS promedio se encuentra entre −30 a +110 grados sobre el sistema de coordenadas, el cual se muestra en la figura 29-8. Se dice que hay **desviación del eje a la izquierda** o la **derecha** cuando el eje calculado cae a la izquierda de −30 grados o a la derecha de +110 grados, respectivamente. La desviación del eje a la derecha sugiere hipertrofia ventricular derecha y a la izquierda, es un fenómeno que puede provenir de hipertrofia ventricular izquierda, pero se cuenta con criterios electrocardiográficos mejores y más fiables para identificar a esta última.

ELECTROGRAMA DEL HAZ DE HIS

En pacientes con bloqueo cardiaco, los fenómenos eléctricos en el nódulo auriculoventricular, el haz de His y el sistema de Purkinje a menudo se estudian con un catéter que contiene un electrodo en la punta y se introduce por una vena hasta el lado derecho del corazón, donde se manipula hasta situarlo cerca de la válvula tricúspide. Se registran al mismo tiempo tres o más derivaciones electrocardiográficas estándar. El registro de la actividad eléctrica obtenido con el catéter (fig. 29-9) es el **electrograma del haz de His (HBE)**. En condiciones normales, muestra una desviación A cuando se activa el nódulo auriculoventricular, una espiga H durante la transmisión por el haz de His y una desviación V en el curso de la despolarización ventricular. Con HBE y las derivaciones electrocardiográficas corrientes es posible precisar con exactitud cronológica el momento en que suceden tres intervalos: 1) el intervalo PA que va desde la aparición inicial de la despolarización auricular hasta la onda A en

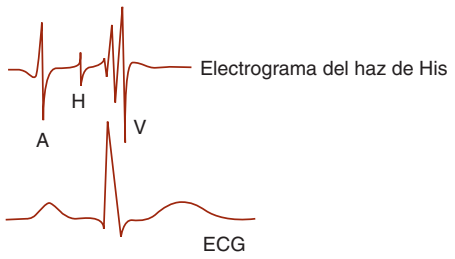


FIGURA 29-9 **Electrograma normal del haz de His (HBE) con registro electrocardiográfico (ECG) simultáneo.** Se ha sobreañadido HBE registrado con un electrodo penetrante en el trazo ECG estándar. En el texto se describe la sucesión cronológica de las despolarizaciones en HBE.

HBE, que representa el tiempo de conducción desde el nódulo SA al nódulo AV; 2) el intervalo AH, que va de la onda A al comienzo de la espiga o pico H que representa el tiempo de conducción del nódulo AV y 3) el intervalo HV que va del comienzo del pico H al comienzo de la deflexión QRS en el ECG y representa la conducción en el haz de His y las ramas del mismo. Las cifras normales aproximadas de los intervalos en adultos son: PA, 27 ms; AH, 92 ms y HV, 43 ms, mismas que ilustran la lentitud relativa de conducción en el nódulo AV.

VIGILANCIA

Desde hace mucho se ha utilizado el ECG en la atención normal del enfermo. En el pasado se registraba continuamente en las unidades de atención coronaria de hospitales y estaban preparadas alarmas para que se activaran al comenzar alguna arritmia de consecuencias letales. Con una pequeña grabadora portátil (**monitor Holter**) también es posible registrar el electrocardiograma en individuos ambulatorios mientras continúan con sus actividades normales. Los registros así obtenidos son reproducidos después a alta velocidad para su análisis; estos son valiosos en el diagnóstico de arritmias y para planificar el tratamiento de pacientes que se recuperan de un infarto de miocardio. En la actualidad los sistemas modernos pueden ser conectados al individuo para obtener y almacenar datos por varios días sobre su ritmo cardiaco y así valorar mejor la actividad eléctrica del corazón.

APLICACIONES CLÍNICAS: ARRITMIAS CARDIACAS

FRECUENCIA CARDIACA NORMAL

En el corazón humano normal, cada latido se origina en el nódulo sinoauricular (**ritmo sinusal normal [NSR]**). El corazón late alrededor de 70 veces por minuto en reposo. La frecuencia disminuye (**bradicardia**) durante el sueño y se acelera (**taquicardia**) con emociones, ejercicio, fiebre y muchos otros estímulos. En personas jóvenes saludables con respiración a una frecuencia normal, la frecuencia cardiaca varía con las fases de la respiración: se acelera durante la inspiración y se desacelera con la espiración, sobre todo si se aumenta la profundidad de la respiración. Esta **arritmia sinusal** (fig. 29-10) es un fenómeno normal y se debe sobre todo a las fluctuaciones en las señales parasimpáticas que llegan al corazón. Durante la inspiración, los impulsos de los nervios vagos desde los receptores de estiramiento en los pulmones inhiben el área cardiopulmonar del bulbo raquídeo. La señal tónica vagal que mantiene baja la frecuencia cardiaca disminuye y la frecuencia cardiaca aumenta. Los procesos patológicos que afectan el nódulo sinusal causan bradicardia marcada acompañada de mareo y síncope (recuadro clínico 29-2).

MARCAPASOS ANÓMALOS

En situaciones anormales, el nódulo auriculoventricular y otras partes del sistema de conducción se pueden convertir en el marcapaso cardiaco. Además, es posible que disminuyan los potenciales de membrana de las fibras musculares auriculares y ventriculares alteradas y emitan descargas repetidas.

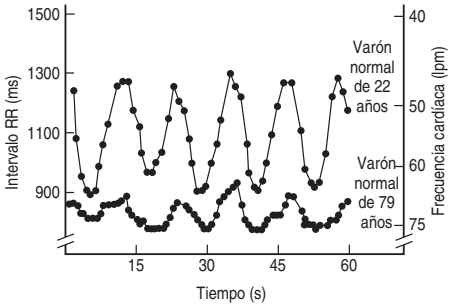


FIGURA 29-10 Arritmia sinusal en un varón joven y en un sujeto de edad avanzada. Cada individuo respiró cinco veces por minuto. Con cada inspiración, el intervalo RR (intervalo entre dos ondas R) disminuyó, lo cual indica un aumento en la frecuencia cardiaca. Nótese la reducción marcada en la magnitud de la arritmia en el sujeto de edad avanzada. Estos registros se obtuvieron después del bloqueo adrenérgico β, pero en general habrían sido similares en ausencia de este. (Reproducido con autorización de Pfeifer MA *et al.*: Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. Am J Med 1983;75:249.)

RECUADRO CLÍNICO 29-2

Síndrome de disfunción sinusal

Este síndrome (llamado también del seno enfermo) (síndrome de bradicardia-taquicardia o de disfunción sinusal) es un conjunto de trastornos del ritmo cardiaco que incluye **bradicardia sinusal** (lentificación de la frecuencia cardiaca, proveniente del marcapaso natural del corazón); **taquicardias** (aceleración del ritmo cardiaco) y **bradicardia-taquicardia** (alternancia de ritmos lentos y rápidos de los latidos cardiacos). El síndrome de disfunción sinusal es relativamente raro y por lo regular se identifica en personas mayores de 50 años, en quienes su causa suele ser una degeneración "cicatrizal" inespecífica del sistema de conducción del corazón. Si aparece en personas de menor edad y en particular en niños, una causa frecuente del síndrome son operaciones cardiacas, en particular en las cavidades superiores. El monitoreo Holter es un recurso eficaz para diagnosticar dicho síndrome, por su naturaleza episódica. El ritmo extraordinariamente lento y las pausas prolongadas a veces se identifican durante el monitoreo Holter, junto con episodios de taquicardias auriculares.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento depende de la intensidad y el tipo de la enfermedad. Las taquicardias suelen ser tratadas con fármacos. Si se advierte bradicardia intensa en individuos con síndrome de disfunción sinusal o bloqueo de tercer grado, por lo común se implanta un marcapasos electrónico. Estos dispositivos, que se han vuelto cada vez más complejos y fiables, son útiles en sujetos con disfunción del nódulo sinusal, bloqueo AV y bloqueo bifascicular o trifascicular. Son útiles también en personas con síncope neurógeno grave en quienes la estimulación del seno carotídeo ocasiona pausas mayores de 3 s entre uno y otro latidos cardiacos.

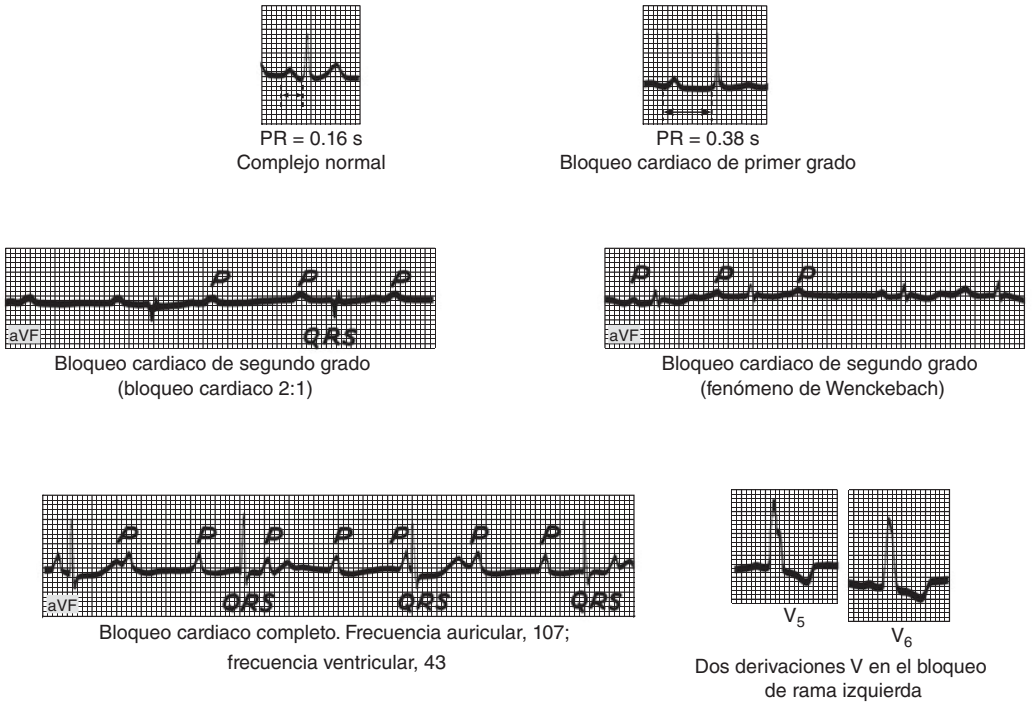


FIGURA 29-11 **Trazos ECG durante el bloqueo cardiaco.** Se presentan trazos individuales que muestran formas del bloqueo cardiaco. Cuando así conviene, se destacan las derivaciones unipolares. Consúltese el texto en busca de más detalles.

Como se indicó antes, la frecuencia de activación del nódulo sinoauricular es mayor que la de otras partes del sistema de conducción; esta es la razón por la cual el nódulo sinoauricular normalmente controla la frecuencia cardiaca. Cuando la conducción de las aurículas a los ventrículos se interrumpe por completo, se produce un **bloqueo cardiaco completo** (**de tercer grado**) y los ventrículos laten con una frecuencia baja (**ritmo idioventricular**), independiente de las aurículas (fig. 29-11). El bloqueo puede ser resultado de enfermedad en el nódulo auriculoventricular (**bloqueo nodal auriculoventricular**) o en el sistema de conducción inferior al nódulo (**bloqueo infranodal**). En pacientes con bloqueo nodal auriculoventricular, el tejido nodal restante se convierte en el marcapaso y la frecuencia del ritmo idioventricular es cercana a 45 latidos por minuto. En pacientes con bloqueo infranodal por enfermedad del haz de His, el marcapaso ventricular se encuentra en un sitio más periférico del sistema de conducción y la frecuencia ventricular es más baja, promedia 35 latidos por minuto, pero en casos individuales, tal vez sea hasta de 15 latidos por minuto. En estas personas, también puede haber periodos de asistolia que duran un minuto o más. La isquemia cerebral resultante causa mareo y lipotimia (**síndrome de Stokes-Adams**). Las causas del bloqueo cardiaco de tercer grado incluyen infarto de miocardio septal y daño en el haz de His durante la corrección quirúrgica de malformaciones congénitas en el tabique interventricular.

Cuando la conducción de la aurícula hacia el ventrículo es lenta, pero no está completamente interrumpida se produce un **bloqueo cardiaco incompleto**. En el denominado **bloqueo cardiaco de primer grado**, todos los impulsos auriculares llegan a los ventrículos, pero el intervalo PR es demasiado largo. En el **bloqueo cardiaco de segundo grado**, no todos los impulsos auriculares se transmiten a los ventrículos. Por ejemplo, quizás haya un latido ventricular después de cada segundo o tercer latido auricular (bloqueo 2:1, bloqueo 3:1, etc.). En otra modalidad de bloqueo cardiaco incompleto, hay secuencias repetidas de latidos en las que el intervalo PR se prolonga de manera progresiva hasta que se pierde un latido ventricular (**fenómeno de Wenckebach**). El intervalo PR del ciclo cardiaco que sigue a cada latido perdido casi siempre es normal o solo un poco prolongado (fig. 29-11).

A veces, una rama del haz de His se interrumpe, lo cual produce **bloqueo de rama derecha** o **izquierda**. En el bloqueo de rama, la excitación pasa por el haz del lado intacto y luego regresa por el músculo para activar al ventrículo del lado bloqueado. Por tanto, la frecuencia ventricular es normal, pero los complejos QRS se prolongan y deforman (fig. 29-11). El bloqueo también puede ocurrir en el fascículo anterior o posterior de la rama izquierda, lo que origina el llamado **hemibloqueo** o **bloqueo fascicular**. El hemibloqueo anterior izquierdo genera desviación anómala del eje a la izquierda en el electrocardiograma, mientras el hemibloqueo posterior izquierdo produce desviación del eje a la derecha. No es poco común encontrar combinaciones de bloqueos fasciculares y de ramas (**bloqueo bifascicular** o **bloqueo trifascicular**). El HBE permite el análisis detallado del sitio del bloqueo en el que existe un defecto en el sistema de conducción.

FOCOS ECTÓPICOS DE EXCITACIÓN

En estados normales, las células miocárdicas no emiten descargas espontáneas y la probabilidad de descarga espontánea del haz de His y el sistema de Purkinje es baja porque la descarga del marcapaso del nódulo sinoauricular es más rápida en comparación con

su velocidad de descarga espontánea. Sin embargo, en condiciones anómalas, las fibras de His-Purkinje del miocardio pueden emitir descargas espontáneas. En estas situaciones, se dice que el **automatismo del corazón está aumentado**. Si un **foco ectópico** irritable descarga una vez, el resultado es un latido que ocurre antes de lo esperado e interrumpe de forma transitoria el ritmo cardiaco (**extrasístole** o **latido prematuro** auricular, nodal, ventricular). Cuando el foco descarga varias veces a una frecuencia más alta que la del nódulo sinoauricular, aparece taquicardia regular (**taquicardia paroxística** auricular, ventricular o nodal, o **aleteo auricular**).

REENTRADA

Una causa más frecuente de las arritmias paroxísticas es una alteración en la conducción que permite la propagación continua de una onda de excitación dentro de un circuito cerrado (**movimiento en círculo**). Por ejemplo, si hay un bloqueo transitorio en uno de los lados de una porción del sistema de conducción, el impulso puede ir por el otro lado. Si el bloqueo desaparece luego, el impulso puede conducirse en sentido retrógrado en el lado que estaba bloqueado de regreso al origen para luego descender de nuevo, lo cual establece un movimiento en círculo. En la **figura 29-12** se muestra un ejemplo de esto en un anillo de tejido. Si la reentrada es en el nódulo auriculoventricular, la actividad reentrante despolariza la aurícula y el latido auricular resultante se denomina latido en eco. Además, la actividad de reentrada en el nódulo se propaga de nuevo por el ventrículo, lo cual genera taquicardia nodal paroxística. Asimismo, quizá se establezcan movimientos en círculo en las fibras musculares auriculares o ventriculares. En personas con un haz adicional anómalo de tejido conductor que conecta las aurículas con los ventrículos (haz de Kent), la actividad en círculo puede pasar en un sentido por el nódulo auriculoventricular y en el sentido contrario por el haz, lo cual afecta tanto aurículas como ventrículos.

ARRITMIAS AURICULARES

La excitación que se propaga desde un foco de descarga independiente en las aurículas, estimula al nódulo auriculoventricular de manera prematura y el impulso se conduce a los ventrículos. Las ondas P de las extrasístoles auriculares son anómalas, pero las configuraciones de QRST casi siempre son normales **(fig. 29-13)**. La excitación puede despolarizar el nódulo sinoauricular, el cual debe repolarizarse y despolarizarse luego hasta el nivel de activación antes

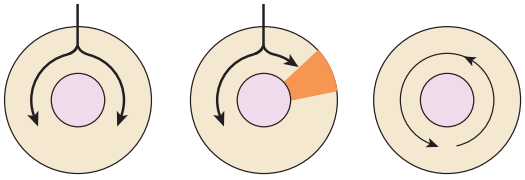


FIGURA 29-12 Despolarización de un anillo de tejido cardiaco. En estados normales, el impulso se propaga en ambas direcciones del anillo (**izquierda**) y el tejido inmediato detrás de cada rama del impulso se vuelve refractario. Cuando hay un bloqueo en uno de los lados (**centro**), el impulso del otro lado recorre el anillo y si el bloqueo transitorio ya se desvaneció (**derecha**), el impulso pasa por esta área y continúa su avance por el círculo en forma indefinida (movimiento en ruedo).

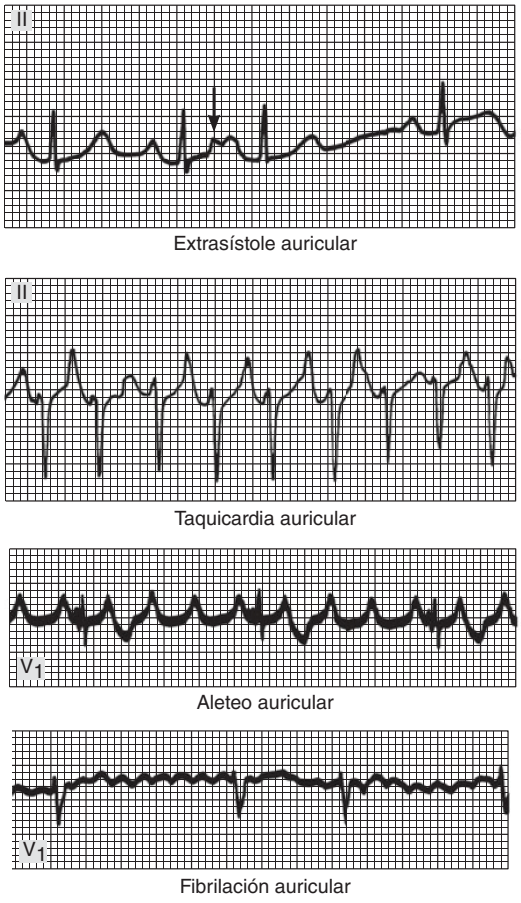


FIGURA 29-13 Arritmias auriculares. La ilustración muestra un latido auricular prematuro con la onda P superpuesta sobre la onda T del latido precedente (*flecha*); taquicardia auricular; flúter auricular con bloqueo auriculoventricular 4:1, y fibrilación auricular con frecuencia ventricular totalmente irregular. Se señalan para cada trazo las derivaciones utilizadas para captar la actividad eléctrica. (Trazos reproducidos con autorización de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 13th ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1989 por McGraw-Hill.)

de poder iniciar el siguiente latido normal. Por consiguiente, hay una pausa entre la extrasístole y el siguiente latido normal, el cual casi siempre es de la misma longitud en comparación con el intervalo entre los latidos normales previos a la extrasístole, y el ritmo se "reajusta" (véase más adelante).

La taquicardia auricular ocurre cuando un foco auricular descarga de modo regular o cuando hay actividad de reentrada que produce frecuencias auriculares de hasta 220 por minuto. A veces, sobre todo en pacientes digitalizados, existe cierto grado de bloqueo auriculoventricular relacionado con la taquicardia (**taquicardia auricular paroxística con bloqueo**).

En el aleteo auricular, la frecuencia es de 200 a 350 lpm (fig. 29-13). En la forma más frecuente de esta arritmia, hay un movimiento en círculo grande en sentido contrario a las manecillas del reloj en la aurícula derecha. Esto produce un patrón característico en "dientes de sierra" de las ondas de aleteo debido a las contracciones auriculares. Este casi siempre se acompaña de un bloqueo

auriculoventricular con patrón 2:1 o más alto, ya que en los adultos el nódulo auriculoventricular no puede conducir más de 230 impulsos por minuto.

En la **fibrilación auricular**, las aurículas laten con mucha rapidez (300 a 500/min) en una forma completamente irregular y desorganizada. Como el nódulo auriculoventricular descarga a intervalos irregulares, los ventrículos laten a un ritmo irregular, casi siempre entre 80 y 160/min (fig. 29-13). El trastorno puede ser paroxístico o crónico y, en algunos casos, parece haber una predisposición genética. La causa de la fibrilación auricular aún es tema de debate, pero en la mayoría de los casos parece que hay múltiples ondas de excitación reentrantes, que circulan al mismo tiempo en ambas aurículas. Sin embargo, algunos casos de fibrilación auricular paroxística parecen causados por descarga de uno o más focos ectópicos. Muchos de estos focos parecen localizarse en las venas pulmonares, a una distancia de hasta 4 cm del corazón. Las fibras musculares auriculares se extienden a lo largo de las venas pulmonares y son el origen de estas descargas.

CONSECUENCIAS DE LAS ARRITMIAS AURICULARES

La mayoría de los seres humanos presenta extrasístoles auriculares ocasionales y estas no tienen importancia patológica. En la taquicardia auricular paroxística y el aleteo, la frecuencia ventricular puede ser tan alta que la diástole sea demasiado corta para el llenado adecuado de los ventrículos con sangre entre las contracciones. Por tanto, el gasto cardiaco disminuye y aparecen síntomas de insuficiencia cardiaca. Asimismo, esta última tal vez complique la fibrilación auricular cuando la frecuencia ventricular es elevada. La acetilcolina liberada en las terminaciones vagales disminuye la conducción del miocardio auricular y el nódulo auriculoventricular. Esta es la razón por la cual al estimular la descarga vagal refleja mediante la presión sobre el globo ocular (**reflejo oculocardiaco**) o el masaje sobre el seno carotídeo, a menudo convierte la taquicardia, y a veces el aleteo auricular, en ritmo sinusal normal. Una alternativa es que la estimulación vagal aumente el grado de bloqueo auriculoventricular, lo cual reduce de manera súbita la frecuencia ventricular. Los digitálicos deprimen la conducción auriculoventricular y se utilizan para disminuir la frecuencia ventricular rápida en la fibrilación auricular.

ARRITMIAS VENTRICULARES

Por lo general, los latidos prematuros originados en un foco ventricular ectópico tienen complejos QRS prolongados de forma anormal **(fig. 29-14)** por la diseminación lenta del impulso del foco a través del músculo ventricular y al resto del ventrículo. Tales latidos casi siempre son incapaces de excitar al haz de His, por lo cual no ocurre la conducción retrógrada a las aurículas. Mientras tanto, el siguiente impulso nodal sinoauricular exitoso despolariza las aurículas. Por lo general, la onda P está oculta en el complejo QRS de la extrasístole. Si el impulso normal llega a los ventrículos, estos aún siguen en el periodo refractario después de la despolarización del foco ectópico.

Sin embargo, el segundo impulso exitoso del nódulo sinoauricular origina un latido normal. Por tanto, los latidos ventriculares prematuros van seguidos de una **pausa compensadora,** la cual a menudo es más larga en comparación con la pausa subsiguiente a una

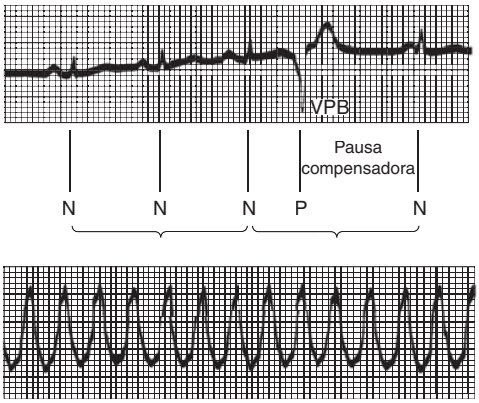


FIGURA 29-14 **Arriba: latidos ventriculares prematuros (VPB).** Las líneas bajo los trazos ilustran la pausa compensadora y muestran que la duración del latido prematuro más el latido precedente normal es igual a la duración de dos latidos normales. **Abajo:** taquicardia ventricular.

extrasístole auricular. Además, los latidos ventriculares prematuros no interrumpen la descarga regular del nódulo sinoauricular, mientras los latidos auriculares prematuros a menudo interrumpen y "reajustan" el ritmo normal.

Los latidos prematuros auriculares y ventriculares no son lo bastante fuertes para producir pulso en la muñeca si surgen en la parte temprana de la diástole, cuando los ventrículos no han tenido tiempo de llenarse con sangre y la musculatura ventricular aún se halla en su periodo refractario relativo. Es probable que las válvulas aórtica y pulmonar no abran, en cuyo caso tampoco existe un segundo ruido cardiaco.

La **taquicardia ventricular paroxística** (fig. 29-14) es en efecto una serie de despolarizaciones ventriculares regulares rápidas, las cuales suelen deberse al movimiento en círculo que afecta los ventrículos. La **Torsade de pointes** es una forma de taquicardia ventricular, caracterizada por la morfología variada del QRS **(fig. 29-15)**. La taquicardia originada arriba de los ventrículos (taquicardia supraventricular como la taquicardia nodal paroxística) puede distinguirse de la taquicardia ventricular paroxística mediante el electrograma del haz de His. En la taquicardia supraventricular, la deflexión H del haz de His está presente, pero no se encuentra en las taquicardias ventriculares. Los latidos ventriculares prematuros son frecuentes y, en ausencia de cardiopatía isquémica, por lo regular son benignos. La taquicardia ventricular es más grave porque disminuye el gasto cardiaco y la fibrilación ventricular es una complicación ocasional de la taquicardia ventricular.

En la **fibrilación ventricular** (fig. 29-15), las fibras musculares ventriculares se contraen de modo irregular e ineficaz por la descarga muy rápida de múltiples focos ectópicos ventriculares o por un movimiento en círculo. Los ventrículos en fibrilación, como las aurículas fibrilantes, se ven como una "bolsa de gusanos" temblorosa. La fibrilación ventricular quizá sea resultado de un choque eléctrico o una extrasístole durante un intervalo crítico, el **periodo vulnerable.** Este último coincide en el tiempo con la porción media de la onda T; o sea, ocurre en un momento en el cual parte del miocardio ventricular está despolarizado, otra parte se halla repolarizada de manera incompleta y otra más está repolarizada del todo. Estas son circunstancias

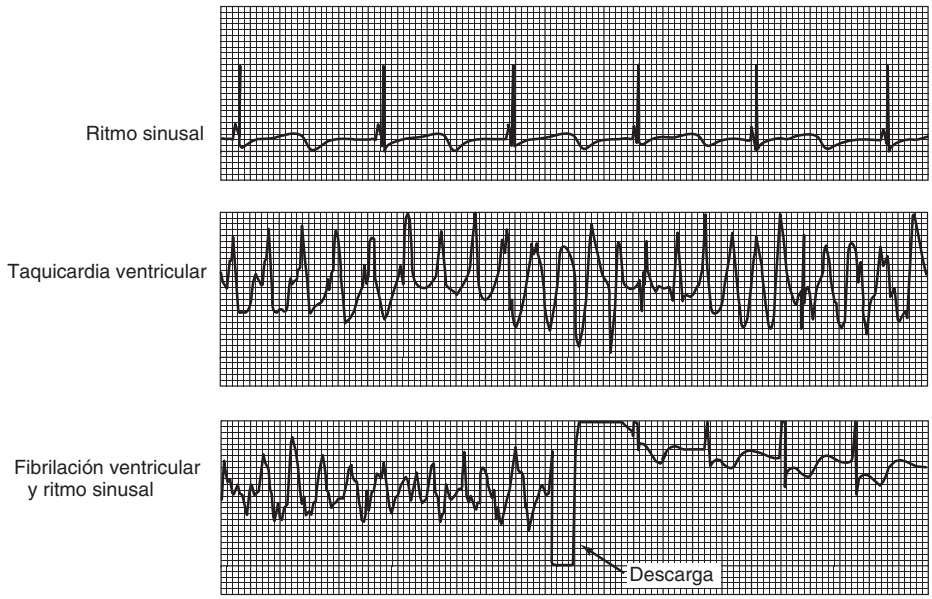


FIGURA 29-15 **Registro obtenido de un cardioversor-desfibrilador implantado en un niño de 12 años de edad con síndrome congénito de QT largo, quien se colapsó mientras respondía una pregunta en la escuela. Arriba:** ritmo sinusal normal con intervalo QT largo. **Intermedio:** taquicardia helicoidal. **Abajo:** fibrilación ventricular con descarga del desfibrilador, según la programación 7.5 s después del inicio de la taquicardia ventricular; esto convirtió el corazón al ritmo sinusal normal. El niño recuperó la conciencia en 2 min y no presentó secuelas neurológicas. (Reproducido con autorización a partir de Moss AJ, Daubert JP. Images in clinical medicine. Internal ventricular fibrillation. N Engl J Med 2000;342:398.)

excelentes para establecer la reentrada y un movimiento en círculo. Los ventrículos en fibrilación no bombean sangre de manera eficaz y la circulación sanguínea se detiene. Por tanto, si no se aplica tratamiento de urgencia, la fibrilación ventricular que dura más de unos cuantos minutos es letal. La causa más frecuente de muerte súbita en pacientes con infartos de miocardio es la fibrilación ventricular.

SÍNDROME DEL SEGMENTO QT LARGO

Una indicación de vulnerabilidad del corazón durante la repolarización es el hecho de que en sujetos en quienes el intervalo QT se prolonga, la repolarización cardiaca es irregular y aumenta la incidencia de arritmias ventriculares y de muerte súbita. El síndrome tal vez sea resultado de varios fármacos distintos, alteraciones electrolíticas e isquemia miocárdica. Asimismo, también puede ser congénito. Hay informes de que mutaciones de ocho genes distintos causan el síndrome. Seis originan decremento en la función de varios conductos de potasio por trastornos en su estructura; uno inhibe un conducto de potasio al disminuir la cantidad de la isoforma anquirina que lo une con el citoesqueleto, y otro aumenta la función del conducto cardiaco de sodio. El síndrome de QT largo se expone en el Recuadro clínico 5-5.

CONDUCCIÓN AURICULOVENTRICULAR ACELERADA

Un trastorno interesante hallado en individuos por lo demás normales que son proclives a los episodios de arritmia auricular paroxística, es la **conducción auriculoventricular acelerada (síndrome de Wolff-Parkinson-White**). Lo normal es que la única vía de conducción entre las aurículas y los ventrículos sea el nódulo auriculoventricular. Las personas con dicho síndrome tienen una conexión muscular anormal o de tejido nodal adicional (**haz de Kent**) entre las aurículas y los ventrículos. Esto torna la conducción más rápida en comparación con el nódulo auriculoventricular de conducción lenta y un ventrículo se excita de manera prematura. Las manifestaciones de esta activación se fusionan con el complejo QRS normal, lo cual da lugar a un intervalo PR corto y una desviación QRS prolongada con imperfección en el ascenso (fig. 29-16) e intervalo normal entre

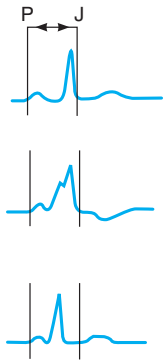


FIGURA 29-16 **Conducción auriculoventricular acelerada. Arriba:** latido sinusal normal. **Intermedio:** intervalo PR corto; complejo QRS amplio irregular; intervalo PJ normal (síndrome de Wolff-Parkinson-White). **Abajo:** intervalo PR corto, complejo QRS normal (síndrome de Lown-Ganong-Levine). (Reproducido con autorización a partir de Goldschlager N, Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 13th ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1989 por McGraw-Hill.)

el inicio de la onda P y el final del complejo QRS ("intervalo PJ"). La taquicardia auricular paroxística observada en este síndrome a menudo sigue a un latido auricular prematuro. Tal latido se conduce de modo normal por el nódulo auriculoventricular, pero se propaga al extremo ventricular del haz alterado y el impulso se transmite de regreso a la aurícula. Así se establece un movimiento en círculo. Con menor frecuencia, un latido auricular prematuro encuentra al nódulo auriculoventricular en periodo refractario, pero llega a los ventrículos a través del haz de Kent, lo cual establece un movimiento en círculo en el que el impulso pasa de los ventrículos a las aurículas por el nódulo auriculoventricular.

En algunos casos, el síndrome de Wolff-Parkinson-White es familiar. En dos familias afectadas, se encontró una mutación en un gen que codifica la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMP). Se supone que esta cinasa participa normalmente en la supresión de vías auriculoventriculares anómalas durante el desarrollo fetal.

Los episodios de taquicardia supraventricular paroxística, casi siempre taquicardia nodal, se detectan en personas con intervalos PR cortos y complejos QRS normales (**síndrome de Lown-Ganong-Levine**). En este trastorno, se supone que la despolarización pasa de las aurículas a los ventrículos por un haz anómalo que evita el paso por el nódulo auriculoventricular, pero entra en el sistema de conducción intraventricular en un punto distal al nódulo.

TRATAMIENTOS DE ARRITMIAS

Muchos fármacos utilizados en el tratamiento de las arritmias disminuyen la conducción en el sistema de conducción y en el miocardio; esto deprime la actividad ectópica y aminora la diferencia entre la vía normal y la de reentrada, para que no se produzca esta última. Los fármacos que actúan en los conductos de sodio (como la quinidina) lentifican I_{Na} y prolongan el periodo refractario (como quinidina, disopiramida), inhiben I_{Na} con prolongación mínima del periodo refractario (como fecainida, propafenona) o acortan dicho periodo en células despolarizadas (como lidocaína y mexiletina). Los fármacos que actúan en los conductos de potasio prolongan el periodo refractario (como la amiodarona, el sotalol y la dofetilida). Los que bloquean los conductos de calcio de tipo L lentifican el marcapaso SA y la conducción AV (como nifedipino, verapamilo o diltiazem). Por último están los medicamentos que bloquean los receptores β-adrenérgicos y con ello aminoran la activación de I_{Cal} (p. ej., propranolol, metoprolol). Como dato interesante, se ha podido dilucidar que en algunos pacientes cualquiera de los fármacos mencionados puede ser **proarrítmico** y no antiarrítmico, esto es, causan arritmia de tipo diverso. Por tal razón, asume importancia máxima la vigilancia cuidadosa y recurrir a otros procedimientos cuando se utilizan los antiarrítmicos.

Un tratamiento alternativo sería la ablación de las vías de reentrada por medio de un catéter de radiofrecuencia. Hoy es posible insertar catéteres con electrodos en la punta hasta las cavidades cardiacas y sus alrededores, y usarlos para mapear la ubicación exacta de un foco ectópico o haz accesorio que produzca la reentrada y la taquicardia supraventricular. Luego, la vía puede eliminarse con corriente de radiofrecuencia, con la punta del catéter colocada cerca del haz o el foco. En manos expertas, esta modalidad terapéutica quizá sea muy eficaz y se relaciona con pocas complicaciones. Es muy útil en trastornos generadores de taquicardias supraventriculares, incluido el síndrome de Wolff-Parkinson-White y el aleteo auricular. También se ha usado con éxito para eliminar focos en las venas pulmonares que causan fibrilación auricular paroxística.

DATOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN OTRAS ENFERMEDADES CARDIACAS Y SISTÉMICAS

INFARTO DE MIOCARDIO

Cuando se interrumpe el aporte sanguíneo en una región del miocardio, se observan cambios profundos en el mismo, que llevan a daño irreversible y muerte de las células musculares. El electrocardiograma es muy útil para diagnosticar la isquemia y localizar áreas de infarto. Los fenómenos eléctricos subyacentes y los cambios electrocardiográficos resultantes son complejos y aquí solo se presenta una revisión breve.

Las tres principales alteraciones que producen los cambios electrocardiográficos en el infarto miocárdico se resumen en el **cuadro 29-3**. El primer cambio, repolarización demasiado rápida después de la descarga de las fibras musculares infartadas como resultado de la abertura acelerada de los conductos de potasio, aparece segundos después de la oclusión de una arteria coronaria en animales de experimentación. Esta dura unos cuantos minutos, pero antes de concluir, el potencial de membrana en reposo de las fibras infartadas disminuye por la pérdida de potasio intracelular. Casi 30 min más tarde, las fibras infartadas también empiezan a despolarizarse con más lentitud en comparación con las fibras normales circundantes.

Estos tres cambios inducen un flujo de corriente, mismo que causa elevación del segmento ST en las derivaciones electrocardiográficas registradas con electrodos en el área infartada **(fig. 29-17)**. A causa de la repolarización rápida en la zona de infarto, el potencial de membrana del área es mayor si se compara con la zona normal durante la última parte de la repolarización, lo cual torna negativa a la región normal con respecto a la infartada. Por tanto, fuera de las células la corriente fluye del infarto al tejido normal (ya que por convención, el flujo de corriente va de positivo a negativo). Esta corriente se dirige hacia los electrodos sobre el área lesionada, lo que aumenta la positividad entre las ondas S y T del electrocardiograma. De igual manera, la despolarización tardía de las células infartadas

CUADRO 29-3 Resumen de las tres principales anomalías en la polarización de la membrana relacionada con infarto agudo de miocardio

Alteración en las células infartadas	Flujo de corriente	Cambio electrocardiográfico resultante en las derivaciones sobre el infarto
Repolarización rápida	Fuera del infarto	Elevación de segmento ST
Descenso del potencial de membrana en reposo	Hacia el infarto	Depresión de segmento TQ (manifestado por elevación de segmento ST)
Despolarización tardía	Fuera del infarto	Elevación del segmento ST



FIGURA 29-17 Ilustración diagramática de patrones electrocardiográficos en serie en un infarto anterior. A) Trazo normal. **B)** Patrón muy temprano (horas después del infarto); elevación del segmento ST en las derivaciones I, aVL y V_{3-6}; depresión recíproca en II, III y aVF. **C)** Patrón tardío (muchas horas a unos cuantos días): aparecieron ondas Q en las derivaciones I, aVL y V_{5-6}. Hay complejos QS en V_{3-4}. Esto indica que el infarto transmural principal es subyacente al área registrada en V_{3-4}; los cambios en el segmento ST persisten, pero son menores, y las ondas T empiezan a invertirse en las derivaciones en las que hay elevación del segmento ST. **D)** Patrón tardío establecido (muchos días a semanas); persisten las ondas Q y los complejos QS, los segmentos ST son isoeléctricos y las ondas T son simétricas, con inversión profunda en las derivaciones que tenían elevación de ST y altas en las derivaciones con depresión de ST. Tal vez este patrón persista el resto de la vida del paciente. **E)** Patrón muy tardío, puede aparecer muchos meses o años ulteriores al infarto. Persisten las ondas Q y los complejos QS anómalos. Las ondas T regresaron de manera gradual a la normalidad. (Reproducido con autorización de Goldschlager N, Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography*, 13th ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1989 por McGraw-Hill.)

hace que el área infartada sea positiva con respecto al tejido sano (cuadro 29-3) durante la primera parte de la repolarización y el resultado también es elevación del segmento ST. El cambio restante, el declive en el potencial de membrana en reposo durante la diástole, origina un flujo de corriente hacia el infarto en el curso de la diástole ventricular. El resultado de este flujo de corriente es una depresión del segmento TQ del electrocardiograma. Sin embargo, la disposición electrónica en los electrocardiógrafos es tal que la depresión del segmento TQ se registra como elevación del segmento ST. Por tanto, la marca distintiva del infarto agudo de miocardio es la elevación del segmento ST en las derivaciones sobre el área de lesión (fig. 29-17). Las derivaciones del lado contrario del corazón muestran depresión del segmento ST.

Luego de algunos días o semanas, las alteraciones en el segmento ST desaparecen. El músculo muerto y el tejido cicatrizal se vuelven silenciosos, desde el punto de vista eléctrico. Por tanto, el

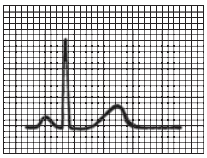
área infartada es negativa con respecto al miocardio normal durante la sístole y no contribuye con su parte de positividad a los complejos electrocardiográficos. Las manifestaciones de su negatividad son múltiples y sutiles. Los cambios frecuentes incluyen la aparición de una onda Q en algunas de las derivaciones en las que no existía antes y un aumento del tamaño de la onda Q normal en algunas de las otras derivaciones, aunque también existen los llamados infartos sin onda Q. Estos últimos tienden a ser menos graves, pero existe una elevada incidencia de repetición ulterior.

Otro dato en el infarto de la cara anterior del ventrículo izquierdo es la "falta de progresión de la onda R"; o sea, esta última no se torna cada vez más grande en las derivaciones precordiales conforme el electrodo se mueve de derecha a izquierda sobre el ventrículo izquierdo. Si hay infarto del tabique, es probable que se dañe el sistema de conducción, lo cual ocasiona bloqueo de rama u otras presentaciones de bloqueo cardiaco.

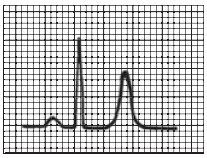
El infarto miocárdico a menudo se complica por arritmias ventriculares graves, con la amenaza de fibrilación ventricular y muerte. En animales de experimentación y quizá también en seres humanos, las arritmias ventriculares aparecen en tres periodos. Durante los primeros 30 min de un infarto, son frecuentes las arritmias por reentrada. Luego sigue un periodo relativamente libre de arritmias, pero a partir de las 12 h ulteriores al infarto, las arritmias se presentan como resultado del aumento en el automatismo. Las arritmias surgidas tres días a varias semanas después del infarto, de nuevo se deben a reentrada. Al respecto, vale la pena señalar que los infartos que dañan las porciones epicárdicas del miocardio interrumpen las fibras nerviosas simpáticas, lo cual causa hipersensibilidad a las catecolaminas por desnervación en el área más allá del infarto. Otra posibilidad es que las lesiones endocárdicas interrumpan las fibras vagales de manera selectiva; esto deja sin oposición a la actividad simpática.

EFECTOS DE LOS CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN IÓNICA DE LA SANGRE

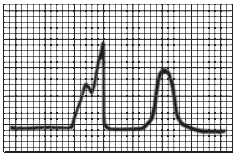
Cabría esperar que los cambios en las concentraciones de Na^+ y K^+ del líquido extracelular modificaran los potenciales de las fibras del miocardio, porque la actividad eléctrica del corazón depende de la distribución de ambos iones a través de las membranas de los miocitos. En clínica, la disminución de la concentración de sodio en plasma puede relacionarse con complejos electrocardiográficos de bajo voltaje, pero los cambios en la concentración plasmática de potasio producen anomalías cardiacas graves. La hiperpotasemia es un



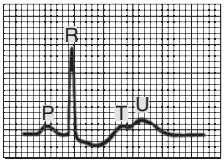
Trazo normal (K^+ plasmático 4-5.5 meq/L). Intervalo PR = 0.16 s; intervalo QRS = 0.06 s; intervalo QT = 0.4 s (normal para una frecuencia cardiaca supuesta de 60).



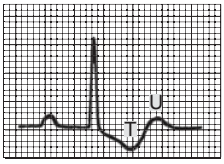
Hiperpotasemia (K^+ plasmático ± 7 meq/L). Los intervalos PR y QRS se hallan en límites normales. Se observan ondas T muy altas, delgadas y puntiagudas.



Hiperpotasemia (K^+ plasmático ± 8.5 meq/L). No hay evidencia de actividad auricular; el complejo QRS es ancho e imperfecto, el intervalo QRS se ensanchó a 0.2 s. Las ondas T permanecen altas y delgadas. La elevación adicional del K^+ plasmático podría causar taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.



Hipopotasemia (K^+ plasmático ± 3.5 meq/L). Intervalo PR = 0.2 s; intervalo QRS = 0.06 s; depresión del segmento ST. Ahora hay una onda U prominente justo después de T- El intervalo QT real permanece en 0.4 s. Si la onda U se considera equivocadamente como parte de T, se mediría un intervalo QT prolongado falso de 0.6 s.



Hipopotasemia (K^+ plasmático ± 2.5 meq/L). El intervalo PR se prolonga a 0.32 s; el segmento ST se deprime; la onda T se invierte; se observa una onda U prominente. El intervalo QT verdadero permanece normal.

FIGURA 29-18 Correlación del valor plasmático de potasio y el electrocardiograma (ECG), si se asume que la concentración plasmática de calcio es normal. Los complejos mostrados son de las derivaciones epicárdicas ventriculares izquierdas. (Reproducido con autorización a partir de Goldman MJ: *Principles of Clinical Electrocardiography,* 12th ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos de autor © 1986 por McGraw-Hill.)

trastorno muy peligroso y potencialmente letal por sus efectos en el corazón. Conforme se incrementan los valores de potasio, el primer cambio en el electrocardiograma es la aparición de ondas T altas y puntiagudas, una manifestación de repolarización alterada **(fig. 29-18)**. Con concentraciones aún más altas de potasio, hay parálisis de las aurículas y prolongación de los complejos QRS. Tal vez haya arritmias ventriculares. El potencial de membrana en reposo de las fibras musculares disminuye conforme aumenta la concentración extracelular de potasio. Al final, las fibras son imposibles de excitar y el corazón se detiene en diástole. En cambio, el descenso en la concentración plasmática de potasio causa prolongación del intervalo PR, ondas U prominentes y, a veces, inversión tardía de la onda T en las derivaciones precordiales. Si las ondas T y U se fusionan, a menudo se prolonga el intervalo QT aparente; cuando estas mismas ondas se separan, el intervalo QT verdadero tiene duración normal. La hipopotasemia es un trastorno grave, pero no es letal en tan poco tiempo como si ocurre en la hiperpotasemia.

Los aumentos en la concentración extracelular de calcio intensifican la contractilidad miocárdica. Cuando se infunden grandes cantidades de calcio en animales de experimentación, el corazón se relaja menos durante la diástole y al final se detiene en sístole (**rigidez por calcio**). Sin embargo, en los trastornos clínicos acompañados de hipercalcemia, el valor de calcio plasmático rara vez es lo bastante alto para afectar al corazón. La hipocalcemia causa prolongación del segmento ST y, por consiguiente, del intervalo QT, un cambio que también se produce con fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos, así como en varias enfermedades del sistema nervioso central.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las contracciones cardiacas están controladas por una cascada de señalización eléctrica bien regulada originada en las células marcapaso en el nódulo sinoauricular (SA) y pasa por las vías auriculares internodales hacia el nódulo auriculoventricular (AV), el haz de His, el sistema de Purkinje y todas las regiones del ventrículo.
- La mayoría de las células cardiacas tiene un potencial de acción que incluye despolarización rápida, repolarización inicial rápida, una meseta y un proceso de repolarización lenta para regresar al potencial de reposo. Estos cambios se definen por la activación y la desactivación secuencial de los conductos de sodio, calcio y potasio.
- En comparación con los miocitos típicos, las células del marcapaso muestran una sucesión algo diferente de fenómenos. Después de la repolarización hasta el potencial de reposo, se observa una despolarización lenta que ocurre por un conducto por el cual pasan tanto iones sodio como potasio. Conforme esta corriente "divertida" (o I_h) continúa la despolarización de la célula, se activan los conductos de calcio para despolarizar rápidamente la célula. La fase de hiperpolarización de nuevo está dominada por la corriente de potasio.
- La propagación de la señal eléctrica de una célula a otra está dada a través de uniones comunicantes. La velocidad de propagación depende de las características anatómicas, pero puede alterarse (en alguna medida) por las señales nerviosas.
- El electrocardiograma (ECG) es la suma algebraica de la actividad eléctrica en el corazón. El electrocardiograma normal incluye ondas y segmentos bien definidos, incluida la onda P (despolarización auricular), el complejo QRS (despolarización ventricular) y la onda T (repolarización ventricular). Es posible detectar varias arritmias en registros electrocardiográficos irregulares.
- Por la contribución del desplazamiento iónico a la contracción miocárdica, el tejido cardiaco es sensible a la composición iónica de la sangre. El caso más grave es el aumento de $[K^+]$, lo cual genera anomalías cardiacas graves, incluidas parálisis de las aurículas y arritmias ventriculares.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. ¿Qué parte del electrocardiograma (p. ej., fig. 29-5) corresponde a la repolarización ventricular?
   A. La onda P
   B. La duración de QRS
   C. La onda T
   D. La onda U
   E. El intervalo PR.
2. ¿Cuál de los siguientes tiene normalmente un "prepotencial" de despolarización lenta?
   A. Nódulo sinoauricular
   B. Células musculares auriculares
   C. Haz de His
   D. Fibras de Purkinje
   E. Células musculares ventriculares.
3. En el bloqueo cardiaco de segundo grado:
   A. la frecuencia ventricular es menor que la auricular
   B. los complejos electrocardiográficos ventriculares se hallan distorsionados
   C. hay alta incidencia de taquicardia ventricular
   D. el volumen por latido está disminuido
   E. el gasto cardiaco se encuentra aumentado.
4. ¿Cuál de los siguientes conductos contribuye con su abertura a las corrientes que producen la fase de repolarización del potencial de acción de las fibras musculares ventriculares?
   A. Conductos de sodio
   B. Conductos de cloruro
   C. Conductos de calcio
   D. Conductos de potasio
   E. Conductos de bicarbonato.
5. En el bloqueo cardiaco completo:
   A. puede haber lipotimia porque las aurículas son incapaces de bombear sangre a los ventrículos
   B. es frecuente la fibrilación ventricular
   C. la frecuencia auricular es más baja que la ventricular
   D. puede haber lipotimia por los periodos prolongados durante los cuales los ventrículos no se contraen.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Hile B: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed. Sinauer Associates, Inc., 2001.

Jackson WF: Ion channels and vascular tone. Hypertension 2000;35:173.

Jessup M, Brozena S: Heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007.

Katz AM: *Physiology of the Heart*, 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006.

Morady F: Radiofrequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. N Engl J Med 1999;340:534.
Nabel EG: Genomic medicine: cardiovascular disease. N Engl J Med 2003;349:60.
Opie LH: *Heart Physiology from Cell to Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
Roder DM: Drug-induced prolongation of the Q-T interval. N Engl J Med 2004;350:1013.
Rowell LB: *Human Cardiovascular Control*. Oxford University Press, 1993.
Wagner GS: *Marriott's Practical Electrocardiography*, 10th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2000.

CAPÍTULO 30

El corazón como bomba

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir cómo el patrón secuencial de contracción y relajación del corazón produce un patrón normal de flujo sanguíneo.
- Comprender los cambios en la presión, el volumen y el flujo que ocurren durante el ciclo cardiaco.
- Explicar las bases del pulso arterial, los ruidos cardiacos y los soplos.
- Delinear las maneras en que el gasto cardiaco puede regularse en aumento en presencia de necesidades fisiológicas específicas para incrementar el aporte de oxígeno a los tejidos, como en el ejercicio.
- Describir cómo la acción de bombeo del corazón puede afectarse en caso de enfermedades específicas.

INTRODUCCIÓN

Por supuesto que la actividad eléctrica del corazón descrita en el capítulo 29 está diseñada para servir a la actividad fisiológica principal del mismo: bombear sangre a través de los pulmones, donde puede producirse el intercambio gaseoso, y de allí al resto del cuerpo **(recuadro clínico 30-1)**. Esto se logra cuando el proceso ordenado de despolarización descrito en el capítulo previo inicia una onda de contracción, que se extiende por el miocardio. En las fibras musculares individuales, la contracción comienza justo después de la despolarización y dura hasta 50 ms después de completarse la repolarización (fig. 5-15). La sístole auricular comienza después de la onda P en el electrocardiograma (ECG); la sístole ventricular inicia casi al final de la onda R y termina justo después de la onda T. En este capítulo, se considera cómo estos cambios en la contracción, causan transformaciones secuenciales en las presiones y los flujos en las cavidades cardiacas y los vasos sanguíneos, y cómo esto impulsa la sangre del modo adecuado según las necesidades corporales de oxígeno y nutrientes. Por otra parte, debe señalarse que el término **presión sistólica** en el sistema vascular se refiere a la presión máxima alcanzada durante la sístole, no a la presión promedio; de igual manera, la **presión diastólica** se refiere a la presión más baja durante el ciclo.

EVENTOS MECÁNICOS DEL CICLO CARDIACO

EVENTOS AL FINAL DE LA DIÁSTOLE

Hacia el final de la diástole, las válvulas mitral (bicúspide) y tricúspide, que se encuentran entre las aurículas y los ventrículos (válvulas auriculoventriculares [AV]), se abren, y las válvulas aórtica y pulmonar se cierran. La sangre fluye hacia el corazón durante toda la diástole y llena tanto las aurículas como los ventrículos. El ritmo de llenado disminuye conforme los ventrículos se distienden; en especial cuando la frecuencia cardiaca es baja, las cúspides de las válvulas auriculoventriculares se mueven a la posición cerrada **(fig. 30-1)**. La presión de los ventrículos permanece baja. Cerca de 70% del llenado ventricular ocurre de forma pasiva durante la diástole.

SÍSTOLE AURICULAR

La contracción de las aurículas impulsa sangre adicional hacia los ventrículos. La contracción del músculo auricular estrecha los orificios de las venas cava superior e inferior y de las venas pulmonares, y la inercia de la sangre que se desplaza hacia el corazón tiende a mantener la sangre en él. Sin embargo, a pesar de estas influencias inhibidoras, existe algún reflujo de sangre hacia las venas.

RECUADRO CLÍNICO 30-1

Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca ocurre cuando el corazón es incapaz de expulsar una cantidad de sangre adecuada para las necesidades de los tejidos. Esta puede ser aguda y relacionarse con muerte súbita, o ser crónica. La insuficiencia puede afectar en forma primaria el ventrículo derecho (cardiopatía pulmonar), pero es mucho más frecuente que afecte al ventrículo izquierdo, más grande y grueso, o ambos ventrículos. Asimismo, la insuficiencia cardiaca puede ser sistólica o diastólica. En la **insuficiencia sistólica**, se reduce el volumen por latido porque la contracción ventricular es débil. Esto origina aumento en el volumen ventricular al final de la sístole, por lo cual la **fracción de expulsión** cae de 65% hasta valores de 20%. La respuesta inicial a la insuficiencia es la activación de los genes que inducen hipertrofia de los miocitos cardiacos con engrosamiento de la pared ventricular (**remodelación cardiaca**). El llenado incompleto del sistema arterial induce un aumento en la descarga del sistema nervioso simpático, con incremento en la secreción de renina y aldosterona; por ello, se retienen sodio y agua. Al principio, estas respuestas son compensadoras, pero al final la insuficiencia se agrava y los ventrículos se dilatan.

En la **insuficiencia diastólica**, la fracción de expulsión se mantiene al principio, pero la elasticidad del miocardio se reduce; por esto disminuye también el llenado durante la diástole. Ello hace que el volumen por latido sea insuficiente e induce la misma remodelación cardiaca, así como la retención de sodio y agua que surge en la insuficiencia sistólica. Ha de señalarse que en la insuficiencia cardiaca, el gasto cardiaco deficiente puede ser relativo, más que absoluto. Cuando hay una fístula venosa anterior grande, en la tirotoxicosis y en la deficiencia de tiamina, el gasto cardiaco se eleva en términos absolutos, pero aún es insuficiente para satisfacer las necesidades de los tejidos (**insuficiencia de gasto alto**).

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva se enfoca en mejorar la contractilidad cardiaca, aliviar los síntomas y reducir la carga del corazón. Hoy en día, el tratamiento más eficaz de uso general es impedir la síntesis de angiotensina II mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). También es valioso el bloqueo de los efectos de la angiotensina en los receptores AT_1 con antagonistas no peptídicos. El bloqueo de la síntesis de angiotensina II o de sus efectos reduce la concentración de aldosterona circulante y la presión sanguínea, lo cual disminuye la poscarga contra la cual bombea el corazón. Los efectos de la aldosterona pueden reducirse más con la administración de bloqueadores del receptor para aldosterona. El decremento del tono venoso con nitratos o hidralazina aumenta la capacidad venosa, por lo cual disminuye la cantidad de sangre que regresa al corazón y se reduce la precarga. Los diuréticos disminuyen la sobrecarga de líquido. Está demostrado que los fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos β reducen la mortalidad y la morbilidad. En forma clásica se han utilizado los derivados digitálicos como la digoxina para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva porque incrementan las reservas de calcio intracelular y con ello ejercen un efecto inotrópico positivo, aunque ahora ocupan un lugar secundario para tratar la disfunción sistólica y lentificar la frecuencia ventricular en individuos con fibrilación auricular.

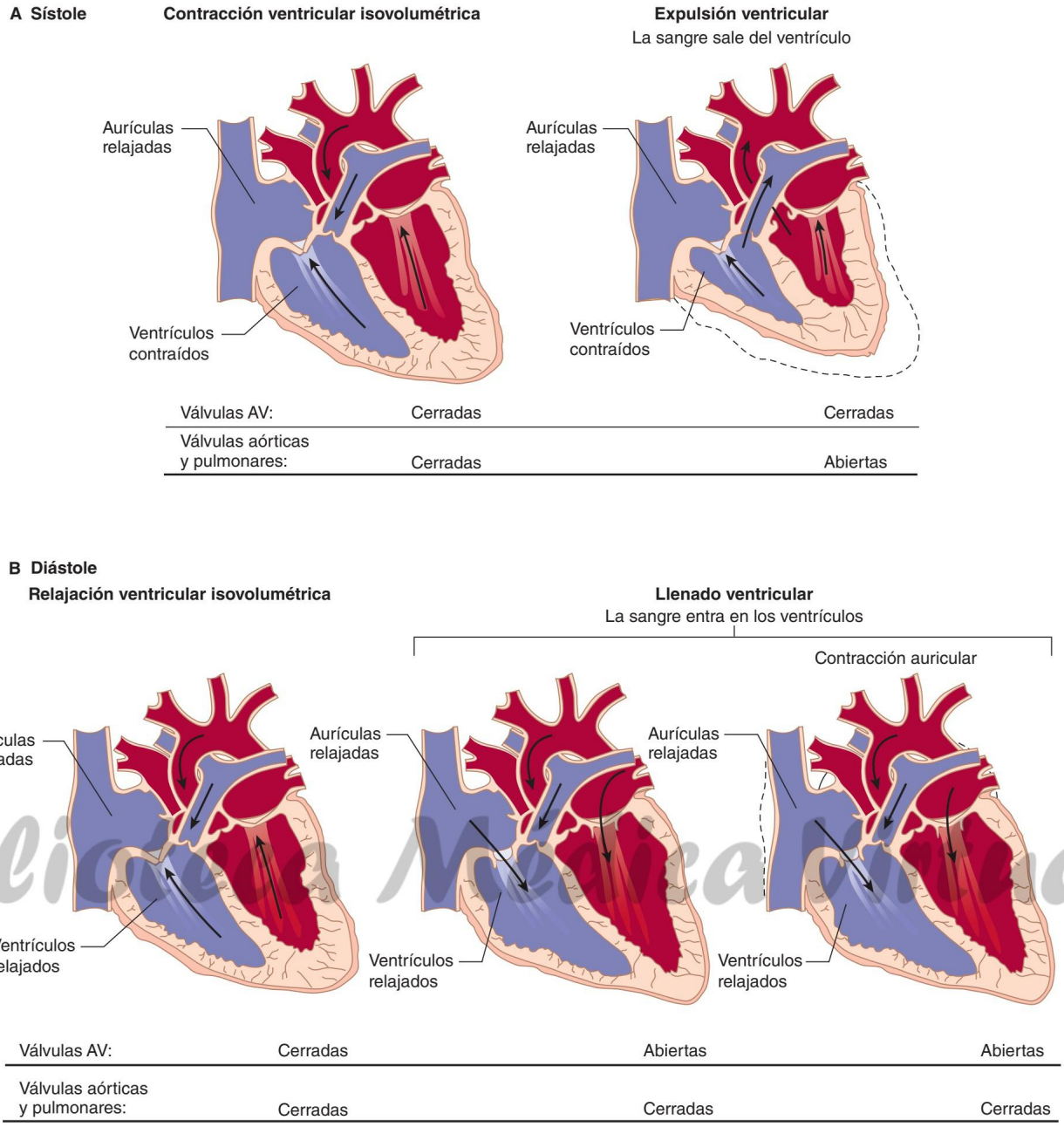
SÍSTOLE VENTRICULAR

Al principio de la sístole ventricular, las válvulas auriculoventriculares se cierran. Al inicio el músculo ventricular se acorta relativamente poco, pero la presión intraventricular se eleva mucho conforme el miocardio oprime la sangre que está dentro del ventrículo (fig. 30-2). Este periodo de **contracción ventricular isovolumétrica (isométrica)** dura cerca de 0.05 s, hasta que la presión de los ventrículos izquierdo y derecho rebasa las presiones de la aorta (80 mmHg, 10.6 kPa) y de la arteria pulmonar (10 mmHg), con lo cual las válvulas aórtica y pulmonar se abren. Durante la contracción isovolumétrica, las válvulas auriculoventriculares se abultan hacia las aurículas; esto causa un incremento pequeño, pero agudo, de la presión auricular (fig. 30-3).

Cuando las válvulas aórtica y pulmonar se abren, inicia la fase de **expulsión ventricular**. Esta es rápida al principio y se torna más lenta conforme progresa la sístole. La presión intraventricular aumenta al máximo y luego se reduce un poco antes del final de la sístole ventricular. Las presiones máximas ventriculares son 120 mmHg en el ventrículo izquierdo y 25 mmHg en el derecho. Al final de la sístole, la presión aórtica en realidad rebasa la del ventrículo izquierdo, pero por un corto periodo, el momento (*momentum*) conserva el movimiento de avance de la sangre. La contracción del músculo ventricular tira de las válvulas auriculoventriculares hacia abajo y la presión auricular desciende. La cantidad de sangre expulsada por cada ventrículo por latido en reposo es de 70 a 90 ml. El **volumen ventricular al final de la diástole** es cercano a 130 ml. Por tanto, casi 50 ml de sangre permanecen en cada ventrículo al final de la sístole (**volumen ventricular al final de la sístole**) y la **fracción de expulsión**, el porcentaje del volumen ventricular al final de la diástole que se expulsa con cada latido, es cercano a 65%. La fracción de expulsión constituye un índice valioso de la función ventricular. Este puede medirse con la inyección de eritrocitos marcados con radionúclido, luego se obtienen imágenes de la acumulación de sangre en el corazón al final de la diástole y al final de la sístole (angiografía de equilibrio con radionúclido) o por tomografía computadorizada (CT).

DIÁSTOLE TEMPRANA

Una vez que el músculo ventricular se contrae por completo, las presiones ventriculares que iban en descenso, caen con mayor rapidez. Este es el periodo de **protodiástole**, que dura casi 0.04 s y termina cuando se rebasa el momento (*momentum*) de la sangre expulsada; entonces, se cierran las válvulas aórtica y pulmonar, lo cual origina vibraciones transitorias en la sangre y las paredes de los



Biblioteca Médica Virtual

FIGURA 30-1 Divisiones del ciclo cardiaco: A, sístole, y B, diástole. Las fases del ciclo son idénticas en ambas mitades del corazón. La dirección en la que la diferencia de presión favorece el flujo se indica con la flecha. Sin embargo, nótese que el flujo en realidad no se produce si una válvula lo impide. AV, auriculoventriculares.

vasos sanguíneos. Después del cierre valvular, la presión sigue en descenso rápido durante el periodo de **relajación ventricular isovolumétrica**. La relajación isovolumétrica termina cuando la presión ventricular cae por debajo de la presión auricular y las válvulas auriculoventriculares se abren, lo cual permite que los ventrículos se llenen.

El llenado es rápido al principio, luego se hace lento conforme se aproxima la siguiente sístole ventricular. La presión auricular continúa en aumento después del final de la sístole ventricular hasta que las válvulas auriculoventriculares se abren, luego cae y se eleva despacio otra vez hasta la siguiente sístole auricular.

SINCRONIZACIÓN

Aunque los fenómenos de ambos lados del corazón son similares, son un poco asincrónicos. La sístole auricular derecha precede a la sístole auricular izquierda y la contracción del ventrículo derecho inicia después de la del izquierdo (véase cap. 29).

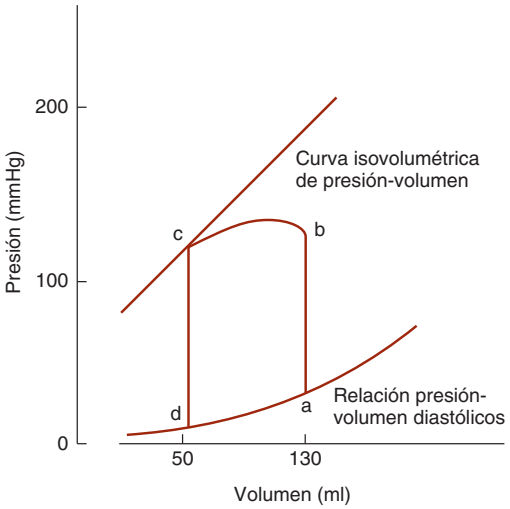


FIGURA 30-2 Curva de presión-volumen normal del ventrículo izquierdo. Durante la diástole, el ventrículo se llena y la presión aumenta desde d hasta a. Luego, la presión se incrementa de manera súbita desde a hasta b en el curso de la contracción isovolumétrica, y desde b hasta c durante la expulsión ventricular. En c, las válvulas aórticas se cierran y la presión cae, durante la relajación isovolumétrica, desde c de regreso a d. (Reproducido con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (eds.): *Pathophysiology of Disease*, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2010.)

Sin embargo, como la presión arterial pulmonar es menor en comparación con la presión aórtica, la expulsión ventricular derecha comienza antes que la izquierda. Durante la espiración, las válvulas pulmonar y aórtica se cierran al mismo tiempo, pero durante la inspiración, la válvula aórtica se cierra un poco antes que la pulmonar. El cierre más lento de la válvula pulmonar se debe a la impedancia baja de la vasculatura pulmonar. Cuando se miden en un lapso de minutos, los gastos de ambos ventrículos son iguales, por supuesto, pero durante el ciclo respiratorio existen diferencias transitorias en el gasto en las personas normales.

DURACIÓN DE LA SÍSTOLE Y LA DIÁSTOLE

El músculo cardiaco tiene la propiedad única de contraerse y repolarizarse más rápido cuando la frecuencia cardiaca es alta (véase cap. 5), y la duración de la sístole disminuye de 0.27 s en una frecuencia cardiaca de 65 hasta 0.16 s cuando la frecuencia cardiaca es de 200 latidos por minuto (lpm) **(cuadro 30-1)**. La disminución del intervalo cronológico depende más bien de acortamiento de la duración de la expulsión sistólica. Sin embargo, la duración de la sístole es mucho más constante que la de la diástole; cuando aumenta la frecuencia cardiaca, la diástole se acorta en mayor medida. Por ejemplo, con una frecuencia cardiaca de 65 lpm, la diástole dura 0.62 s, pero con una frecuencia cardiaca de 200, solo dura 0.14 s. Este hecho tiene implicaciones fisiológicas y clínicas importantes. Durante la diástole, el miocardio descansa y el flujo coronario a las porciones subendocárdicas del ventrículo izquierdo ocurre solo durante la diástole (véase cap. 33). Además, la mayor parte del llenado ventricular tiene lugar en la diástole. Con una frecuencia cardiaca cercana a 180, el llenado es adecuado, siempre que el retorno venoso sea abundante, y el gasto cardiaco por minuto aumenta con el incremento en la frecuencia. Sin embargo, cuando la frecuencia cardiaca es muy alta, el llenado se afecta a tal grado que disminuye el gasto cardiaco por minuto.

Como tiene un potencial de acción prolongado, el músculo cardiaco no puede contraerse en respuesta a un segundo estímulo hasta cerca del final de la contracción inicial (fig. 5-15). Por tanto, el músculo cardiaco no sufre tetania como el esquelético. La mayor frecuencia teórica a la que pueden contraerse los ventrículos es de 400 lpm, pero en los adultos el nódulo auriculoventricular no conduce más de 230 impulsos por minuto por su largo periodo refractario. En la taquicardia ventricular paroxística se observan frecuencias ventriculares > 230 lpm (véase cap. 29).

Es difícil medir con exactitud la duración de la contracción ventricular isovolumétrica en situaciones clínicas, pero es relativamente fácil de cuantificar la duración de la **sístole electromecánica total (QS_2)**, el **periodo previo a la expulsión (PEP)** y el **tiempo de expulsión ventricular izquierda (LVET)** mediante el registro del electrocardiograma, el fonocardiograma y el pulso carotídeo al mismo tiempo. La sístole electromecánica total es el periodo desde el inicio del complejo QRS hasta el cierre de las válvulas aórticas, determinado por el inicio del segundo ruido cardiaco. El tiempo de expulsión ventricular izquierda corresponde al periodo desde el inicio del incremento en la presión carotídea hasta la muesca dicrótica (véase más adelante). El periodo previo a la expulsión es la diferencia entre QS_2 y LVET, y representa el tiempo de los fenómenos eléctricos y mecánicos que preceden a la expulsión sistólica. El índice normal PEP/LVET es de 0.35 y aumenta sin cambio en la sístole electromecánica total cuando el funcionamiento ventricular izquierdo se afecta en diversas enfermedades.

PULSO ARTERIAL

La sangre impulsada a la aorta durante la sístole no solo mueve hacia delante la sangre en los vasos, también establece una onda de presión que viaja por las arterias. Dicha onda expande las paredes arteriales conforme se desplaza y la expansión es palpable como **pulso**. La velocidad a la que viaja, la cual es independiente de la velocidad del flujo sanguíneo y mucho más alta que esta, es cercana a 4 m/s en la aorta, 8 m/s en las grandes arterias y 16 m/s en las arterias pequeñas de los adultos jóvenes. Por consiguiente, el pulso se percibe en la arteria radial al nivel de la muñeca 0.1 s después del valor máximo de expulsión sistólica en la aorta (fig. 30-3). Conforme avanza la edad, las arterias se vuelven más rígidas y la onda del pulso se desplaza con mayor velocidad.

La fuerza del pulso depende de la presión del mismo y tiene poca relación con la presión promedio. El pulso es débil ("filiforme") en el estado de choque. Es fuerte cuando el volumen por latido es mayor; por ejemplo, durante el ejercicio o después de administrar histamina. Cuando la presión del pulso es alta, las ondas de este tal vez sean lo bastante grandes para percibirse, incluso para que el sujeto las escuche (palpitación, "golpeteo del corazón"). Si la válvula es deficiente (insuficiencia aórtica), el pulso es muy fuerte y la fuerza de expulsión sistólica quizá baste para hacer que la cabeza se mueva hacia el frente con cada latido. El pulso en la insuficiencia aórtica se conoce como **pulso colapsante, de Corrigan o en "martillo hidráulico".**

La **muesca dicrótica**, una pequeña oscilación en la fase descendente de la onda del pulso causada por vibraciones generadas

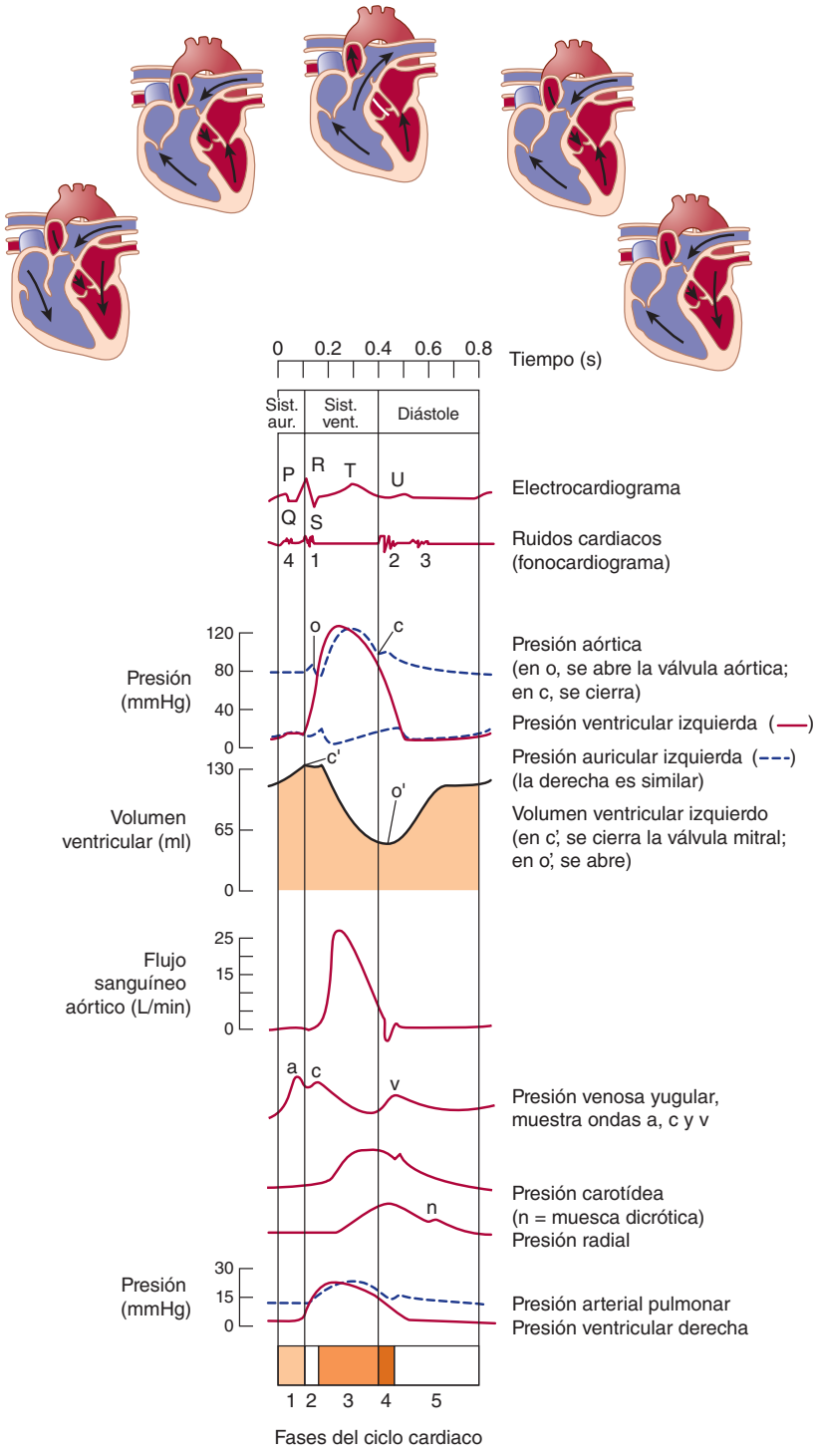


FIGURA 30-3 **Fenómenos en el ciclo cardiaco con una frecuencia cardiaca de 75 lpm.** Las fases del ciclo cardiaco identificadas con números en la parte inferior son las siguientes: 1, sístole auricular; 2, contracción ventricular isovolumétrica; 3, expulsión ventricular; 4, relajación ventricular isovolumétrica; 5, llenado ventricular. Nótese que en la parte tardía de la sístole, la presión aórtica en realidad excede la presión ventricular izquierda. Sin embargo, el momento (*momentum*) de la sangre conserva el flujo de salida del ventrículo por un periodo corto. Las relaciones de presión entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar son similares. Sist. aur., sístole auricular; Sist. vent., sístole ventricular.

CUADRO 30-1 Variación en la duración del potencial de acción y fenómenos relacionados con la frecuencia cardiaca[a]

	Frecuencia cardiaca 75/min	Frecuencia cardiaca 200/min	Músculo esquelético
Duración, cada ciclo cardiaco	0.80	0.30	…
Duración de la sístole	0.27	0.16	…
Duración de cada potencial de acción	0.25	0.15	0.007
Duración del periodo refractario absoluto	0.20	0.13	0.004
Duración del periodo refractario relativo	0.05	0.02	0.003
Duración de la diástole	0.53	0.14	…

[a]Todos los valores están en segundos.

Cortesía de AC Barger y GS Richardson.

cuando la válvula aórtica se cierra (fig. 30-3), es visible si se registra la onda de presión, pero no es palpable en la muñeca. La curva de presión de la arteria pulmonar también tiene una muesca dicrótica producida por el cierre de las válvulas pulmonares.

CAMBIOS EN LA PRESIÓN AURICULAR Y EL PULSO YUGULAR

La presión auricular se eleva durante la sístole auricular y continúa en ascenso hasta la contracción ventricular isovolumétrica, momento en que las válvulas auriculoventriculares se abultan hacia las aurículas. Cuando la contracción del músculo ventricular tira hacia abajo las válvulas auriculoventriculares, la presión disminuye con rapidez y luego se incrementa conforme el flujo sanguíneo pasa a las aurículas, hasta que las válvulas auriculoventriculares se abren al principio de la diástole. El regreso de dichas válvulas a su posición relajada también contribuye a este incremento de presión porque reduce la capacidad auricular. Los cambios en la presión auricular se transmiten a las grandes venas, lo cual origina tres ondas características en el registro de la presión yugular (fig. 30-3). La **onda a** se debe a la sístole auricular. Como se mencionó antes, parte de la sangre regresa a las grandes venas cuando se contraen las aurículas. Además, el flujo venoso de entrada se detiene y la elevación resultante en la presión venosa contribuye a la onda a. La **onda c** es la manifestación transmitida del aumento en la presión auricular producido por el abultamiento de la válvula tricúspide en la aurícula durante la contracción ventricular isovolumétrica. La **onda v** refleja la elevación de la presión auricular antes de abrirse la válvula tricúspide durante la diástole. Las ondas del pulso yugular se hallan superpuestas en las fluctuaciones respiratorias de la presión venosa. Esta última disminuye durante la inspiración como resultado del aumento en la presión intratorácica negativa y se eleva de nuevo durante la espiración.

RUIDOS CARDIACOS

En situaciones normales, se escuchan dos ruidos con el estetoscopio durante cada ciclo cardiaco. El primero es un "lub" bajo, un poco prolongado (**primer ruido**), generado por las vibraciones producidas por el cierre súbito de las válvulas auriculoventriculares al principio de la sístole ventricular (fig. 30-3). El segundo es un "dup" más corto y agudo (**segundo ruido**), originado por las vibraciones relacionadas con el cierre de las válvulas aórtica y pulmonar justo después del final de la sístole ventricular. En muchas personas normales, se escucha un **tercer ruido** suave y grave, a casi un tercio de la diástole. Este coincide con el periodo de llenado ventricular rápido y quizá se deba a las vibraciones producidas por la entrada apresurada de sangre. A veces se escucha un **cuarto ruido** justo antes del primero, cuando la presión auricular es más alta o si el ventrículo está rígido, como en la hipertrofia ventricular. Este ruido se debe al llenado ventricular y rara vez se ausculta en adultos normales.

El primer ruido tiene una duración de casi 0.15 s y su frecuencia es de 25 a 45 Hz. Es suave cuando la frecuencia cardiaca es baja, ya que los ventrículos están bien llenos de sangre y las valvas de las válvulas auriculoventriculares flotan para aproximarse antes de la sístole. El segundo ruido dura 0.12 s, con frecuencia de 50 Hz. Es intenso y agudo si se eleva la presión diastólica en la aorta o en la arteria pulmonar, lo cual hace que las válvulas respectivas cierren con fuerza al final de la sístole. El intervalo entre el cierre de la válvula aórtica y la pulmonar durante la inspiración a menudo es lo bastante largo para que el segundo ruido se duplique (separación fisiológica del segundo ruido), esta duplicación también puede presentarse en algunas enfermedades. El tercer ruido, cuando está presente tiene una duración de 0.1 s.

SOPLOS

Los **soplos,** o **"murmullos",** son ruidos anómalos que se escuchan en varias partes del sistema vascular. Los dos términos se usan de manera indistinta, pero "soplo" se utiliza más para referirse a un ruido escuchado sobre el corazón más que en los vasos sanguíneos. Como se expone en detalle en el capítulo 31, el flujo sanguíneo es laminar, no turbulento, y silencioso hasta un punto crítico de la velocidad; por arriba de él (como sería después de una obstrucción) el flujo es turbulento y genera ruidos. El flujo sanguíneo se acelera cuando hay disminución del diámetro de una arteria o de una válvula cardiaca.

Ejemplos de ruidos vasculares fuera del corazón son el soplo que se oye sobre un bocio grande muy vascularizado, el que se escucha sobre una arteria carótida cuando su luz se estrecha y distorsiona por ateroesclerosis y los soplos detectados sobre una dilatación aneurismática en alguna arteria grande, una fístula arteriovenosa (A-V) o el conducto arterioso persistente.

La principal (pero no la única) causa de soplos cardiacos es la enfermedad de las válvulas cardiacas. Cuando el orificio de una válvula se estrecha (**estenosis**), el flujo sanguíneo a través de esta se acelera y se torna turbulento. Cuando una válvula es incompetente, la sangre que fluye a través de ella se regresa (**insuficiencia**) por un orificio estrecho que acelera el flujo. El momento (sistólico o diastólico) de un soplo en una válvula particular **(cuadro 30-2)** puede predecirse con base en el conocimiento de los fenómenos mecánicos del ciclo cardiaco. Los soplos causados por enfermedad de una válvula particular casi siempre pueden escucharse mejor cuando el estetoscopio se coloca justo sobre la válvula. También hay otros aspectos de la duración, carácter, acentuación y transmisión

CUADRO 30-2 Soplos cardiacos

Válvula	Anomalía	Momento del soplo
Aórtica o pulmonar	Estenosis	Sistólico
	Insuficiencia	Diastólico
Mitral o tricúspide	Estenosis	Diastólico
	Insuficiencia	Sistólico

del sonido, los cuales ayudan a localizar su origen en una válvula u otra. Uno de los soplos más intensos es el generado cuando la sangre se regresa en la diástole a través de un orificio en la cúspide de la válvula aórtica. La mayoría de los soplos puede oírse solo con la ayuda del estetoscopio, pero este soplo diastólico agudo y de carácter musical a veces es audible sin ayuda a un metro de distancia del paciente.

En sujetos con comunicaciones congénitas interventriculares, el flujo del ventrículo izquierdo al derecho causa un soplo sistólico. Es posible escuchar soplos suaves en personas con comunicación interauricular, aunque no constituyen un hallazgo constante.

Los soplos sistólicos suaves son frecuentes en pacientes, sobre todo niños, sin enfermedad cardiaca. Asimismo se escuchan soplos sistólicos en individuos anémicos por la baja viscosidad de la sangre y el flujo rápido que esto produce (véase cap. 31).

ECOCARDIOGRAFÍA

El movimiento de la pared y otros aspectos de la función cardiaca pueden valorarse con una **ecocardiografía,** sin penetración corporal. Se emiten pulsos de ondas ultrasónicos con un transductor que también funciona como receptor para detectar las ondas reflejadas desde varias partes del corazón. Se generan reflejos siempre que cambia la impedancia acústica y el registro de los ecos graficados contra el tiempo en un osciloscopio produce un registro de los movimientos de la pared ventricular, el tabique y las válvulas durante el ciclo cardiaco. Cuando se combina con técnicas Doppler, la ecocardiografía puede usarse para medir la velocidad y el volumen del flujo a través de las válvulas. Este recurso tiene utilidad clínica considerable, sobre todo en la valoración y la planificación de tratamiento de pacientes con lesiones valvulares.

GASTO CARDIACO

MÉTODOS DE MEDICIÓN

En animales de experimentación, el gasto cardiaco puede cuantificarse con un medidor de flujo electromagnético instalado en la aorta ascendente. Dos métodos aplicables para medir el gasto en seres humanos, además del Doppler combinado con ecocardiografía, son el **método directo de Fick** y el **método por dilución de indicador**.

El **principio de Fick** señala que la cantidad de una sustancia captada por un órgano (o por el cuerpo completo) por unidad de tiempo es igual a la concentración arterial de la sustancia menos la concentración venosa (**diferencia arteriovenosa**) multiplicada por el flujo sanguíneo. Por supuesto, este principio puede usarse solo en situaciones donde la sangre arterial es la única fuente de sustancia captada. El principio es eficaz en la valoración del gasto cardiaco mediante la medición de oxígeno consumido por el cuerpo en un periodo determinado, con división ulterior de este valor por la diferencia arteriovenosa en los pulmones. La sangre arterial de la circulación general tiene el mismo contenido de O_2 en todas las zonas del cuerpo, razón por la cual es posible medir el contenido de dicho gas en una muestra que se recoja de cualquier arteria de fácil acceso.

La muestra de sangre venosa de la arteria pulmonar se obtiene con un catéter cardiaco. Hoy es frecuente insertar un catéter largo a través de una vena en el antebrazo para guiar la punta hasta el corazón con la ayuda del fluoroscopio. Por lo general, el procedimiento es inocuo. Es posible insertar catéteres por la aurícula y el ventrículo derechos hasta las ramas pequeñas de la arteria pulmonar. A continuación se presenta un ejemplo del cálculo del gasto cardiaco con un conjunto típico de valores.

$$\text{Gasto del ventrículo izquierdo} = \frac{\text{Consumo de } O_2 \text{ (ml/min)}}{[A_{O_2}] - [V_{O_2}]}$$

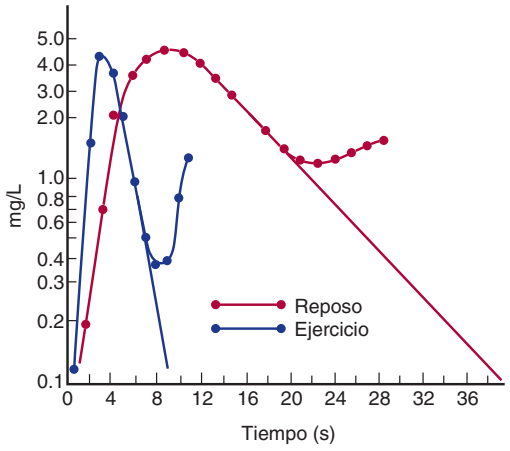
$$= \frac{250 \text{ ml/min}}{190 \text{ ml/L sangre arterial} - 140 \text{ ml/L sangre venosa de arteria pulmonar}}$$

$$= \frac{250 \text{ ml/min}}{50 \text{ ml/L}}$$

$$= 5 \text{ L/min}$$

En la técnica por dilución de marcador, una cantidad conocida de alguna sustancia, como un pigmento o, más a menudo, un isótopo radiactivo, se inyecta en una vena del brazo y se mide la concentración del indicador en muestras seriadas de sangre arterial. El gasto cardiaco es igual a la cantidad de indicador inyectado dividida por su concentración promedio en sangre arterial después de un solo paso por el corazón **(fig. 30-4)**. Por supuesto que el indicador debe ser una sustancia que permanezca en la corriente sanguínea durante la prueba y no cause efectos hemodinámicos. En la práctica el logaritmo de la concentración del indicador en las muestras arteriales seriadas, se grafica contra el tiempo conforme la concentración aumenta, disminuye y luego se eleva de nuevo, cuando el indicador se recicla. El decremento inicial en la concentración, lineal en una gráfica semilogarítmica, se extrapola al eje de las abscisas, lo cual proporciona el tiempo para el primer paso del indicador por la circulación. Se calcula el gasto cardiaco para ese periodo (fig. 30-4) y luego se convierte en el gasto por minuto.

Una técnica por dilución de indicador usual es la **termodilución**, en la que el indicador usado es solución salina fría. Esta última se inyecta en la aurícula derecha a través de uno de los conductos de un catéter de doble luz y se registra el cambio de temperatura en la sangre en la arteria pulmonar, con una resistencia térmica en el otro lado del catéter más largo. El cambio en la temperatura es inversamente proporcional a la cantidad de sangre que fluye por la arteria pulmonar; o sea, a la magnitud en la que la solución salina se diluye en la sangre. Esta técnica tiene dos ventajas importantes: la solución salina es innocua del todo y el frío se disipa en los tejidos; por ello, la recirculación no es un problema, lo cual facilita llevar a cabo mediciones repetidas.



$$F = \frac{E}{\int_{o}^{\alpha} Cdt}$$

F = flujo
E = cantidad de indicador inyectada
C = concentración instantánea del indicador en la sangre arterial

En el ejemplo en **reposo**,

$$\text{Flujo en 39 s (tiempo hasta el primer paso)} = \frac{\text{Inyección 5 mg}}{\text{1.6 mg/L (concentración promedio)}}$$

$$\text{Flujo} = 3.1 \text{ L en 39 s}$$
$$\text{Flujo (gasto cardiaco)/min} = 3.1 \times \frac{60}{39} = 4.7 \text{ L}$$

Para el ejemplo con **ejercicio**,

$$\text{Flujo en 9 s} = \frac{5 \text{ mg}}{1.51 \text{ mg/L}} = 3.3 \text{ L}$$

$$\text{Flujo/min} = 3.3 \times \frac{60}{9} = 22.0 \text{ L}$$

FIGURA 30-4 Determinación del gasto cardiaco por dilución de indicador (tinte). Se incluyen dos ejemplos: en reposo y durante el ejercicio.

GASTO CARDIACO EN VARIAS SITUACIONES

La cantidad de sangre bombeada desde el corazón en cada latido, el **volumen por latido**, es cercana a 70 ml por cada ventrículo, en un varón de tamaño promedio, en reposo y en posición supina. El gasto del corazón por unidad de tiempo es el **gasto cardiaco**. En un varón en reposo en decúbito dorsal, promedia 5.0 L/min (70 ml por 72 latidos por minuto [lpm]). Existe una relación entre el gasto cardiaco en reposo y la superficie corporal. El gasto por minuto por metro cuadrado de superficie corporal (**índice cardiaco**) promedia 3.2 L. En el **cuadro 30-3** se resumen los efectos de varias situaciones en el gasto cardiaco.

CUADRO 30-3 Efecto de diversas situaciones en el gasto cardiaco

	Situación o factor[a]
Sin cambio	Sueño
	Cambios moderados en la temperatura ambiental
Aumento	Ansiedad y excitación (50-100%)
	Alimentación (30%)
	Ejercicio (hasta 700%)
	Temperatura ambiental elevada
	Embarazo
	Adrenalina
Descenso	Sentarse o ponerse de pie desde el decúbito (20-30%)
	Arritmias rápidas
	Enfermedad cardiaca

[a]Los porcentajes aproximados se muestran entre paréntesis.

FACTORES QUE CONTROLAN EL GASTO CARDIACO

Es predecible que los cambios en el gasto cardiaco que son necesarios según las condiciones fisiológicas, puedan producirse con modificaciones en la frecuencia cardiaca, el volumen por latido o ambos **(fig. 30-5)**. La frecuencia cardiaca está controlada sobre todo por los nervios autonómicos, la estimulación simpática aumenta la frecuencia y la parasimpática la disminuye (véase cap. 29). El volumen por latido también se determina en parte por señales nerviosas; los estímulos simpáticos hacen que las fibras musculares miocárdicas se contraigan con más fuerza en cualquier longitud y los estímulos

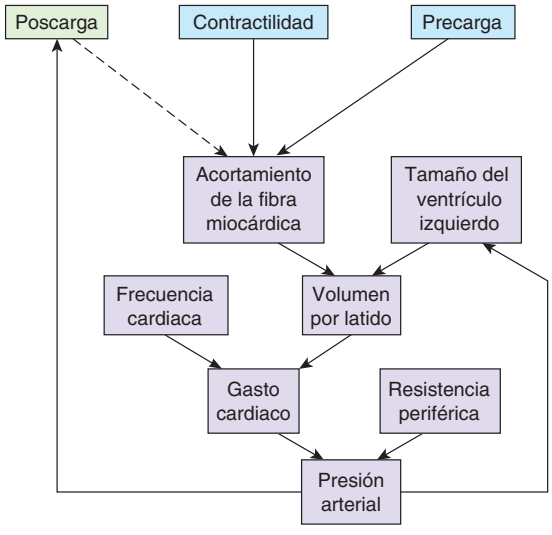


FIGURA 30-5 Interacciones entre los componentes que regulan el gasto cardiaco y la presión arterial. Las flechas continuas indican aumentos; las flechas discontinuas, descenso.

parasimpáticos tienen el efecto contrario. Cuando la fuerza de la contracción aumenta sin incremento de la longitud de la fibra, se expulsa más de la sangre que normalmente permanece en los ventrículos; o sea, aumenta la fracción de expulsión. La acción aceleradora cardiaca de las catecolaminas liberadas por estimulación simpática se conoce como su **acción cronotrópica**, mientras su efecto en la fuerza de la contracción cardiaca corresponde a su **acción inotrópica.**

La fuerza de contracción de los músculos cardiacos depende de su precarga y poscarga. Estos factores se ilustran en la **figura 30-6**, en la cual una fibra muscular se estira mediante un peso (**precarga**) que descansa en una plataforma. La fase inicial de la contracción es isométrica; el componente elástico en serie con el elemento contráctil se estira y la presión aumenta hasta que es suficiente para levantar el peso. La presión a la cual el peso se eleva es la **poscarga**. Entonces, el músculo se contrae de manera isotónica, sin desarrollar presión adicional. *In vivo*, la precarga es el grado de estiramiento del miocardio antes de contraerse y la poscarga es la resistencia contra la cual se expulsa la sangre.

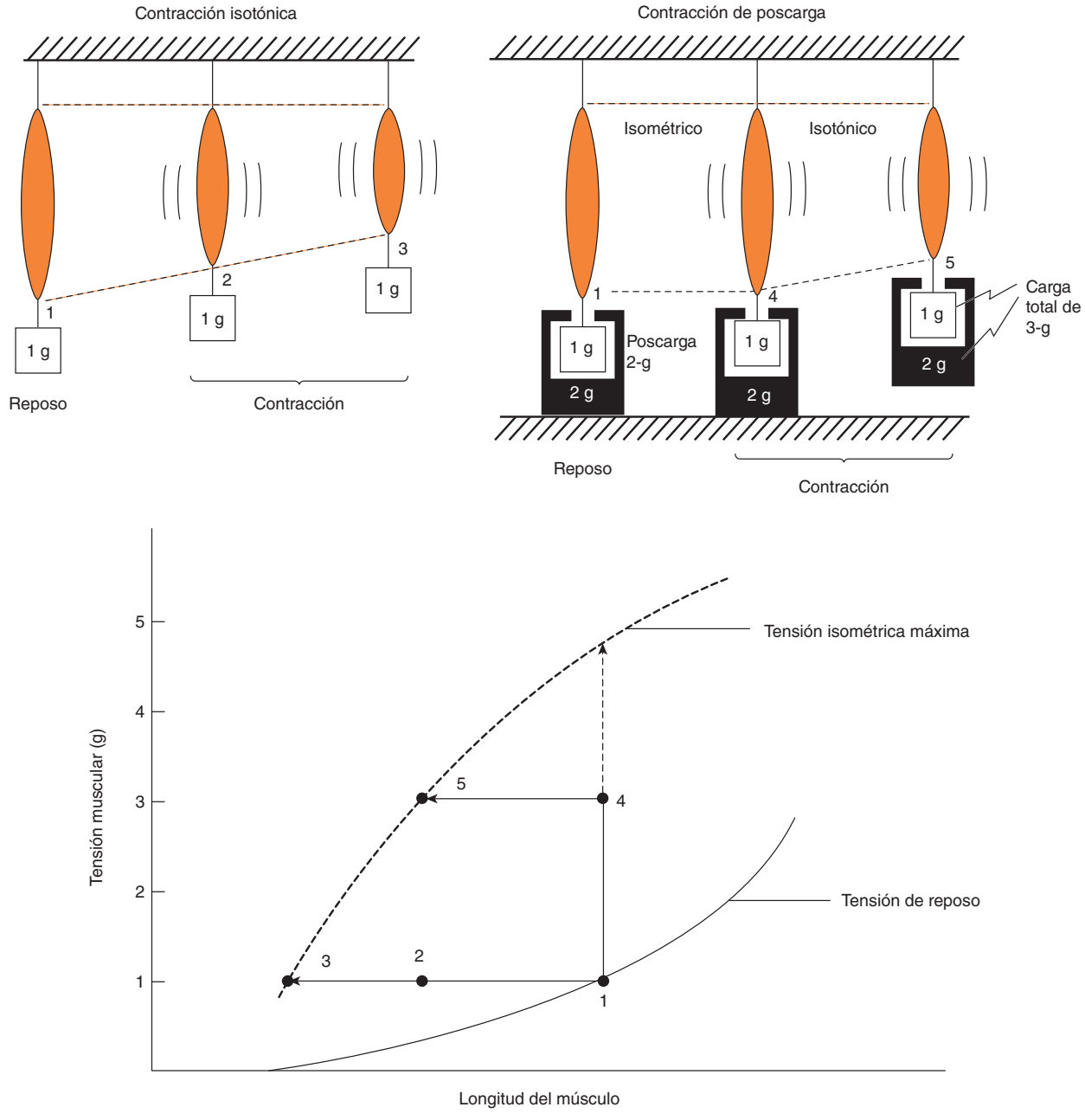


FIGURA 30-6 Modelo para la contracción de músculos en fase de poscarga. La figura señala las contracciones isotónica y de poscarga dentro de las limitaciones del esquema de longitud/tensión del músculo cardiaco. Los puntos numerados en el esquema corresponden a las situaciones que se señalan en la mitad superior. (Adaptado con autorización de: Mohrman DE, Heller LJ: *Cardiovascular Physiology,* 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2014.)

RELACIÓN DE LA TENSIÓN CON LA LONGITUD DEL MÚSCULO CARDIACO

La relación longitud-tensión en el músculo cardiaco (fig. 5-17) es similar a la que se observa en el músculo estriado (fig. 5-10), cuando el músculo se estira, la tensión desarrollada aumenta hasta un máximo para después disminuir a medida que el estiramiento llega a un valor extremo. Starling señaló esto cuando declaró que la "energía de contracción es proporcional a la longitud inicial de la fibra muscular cardiaca" (**Ley de Starling o Ley de Frank-Starling**). Para el corazón, la longitud de las fibras musculares (o sea, la magnitud de la precarga) es proporcional al volumen al final de la diástole. La relación entre el volumen por latido ventricular y el volumen al final de la diástole se denomina curva de Frank-Starling.

Cuando el gasto cardiaco es regulado por cambios de la longitud de la fibra miocárdica se habla de **regulación heterométrica**. En cambio, la regulación proveniente de cambios en la contractilidad que no dependen de la longitud, recibe en ocasiones el nombre de **regulación homométrica**.

FACTORES QUE MODIFICAN EL VOLUMEN TELEDIASTÓLICO

Las alteraciones en las funciones sistólica y diastólica ejercen efectos diferentes en el corazón. Al disminuir las contracciones sistólicas se advierte una reducción primaria en el volumen de latido. La función diastólica también altera el volumen de latido, pero en forma diferente.

El miocardio está cubierto de una capa fibrosa conocida como epicardio que a su vez está rodeada del pericardio, que separa al corazón de las demás vísceras del tórax. El espacio entre el epicardio y el pericardio (saco pericárdico) contiene normalmente 5 a 30 ml de líquido transparente que lubrica el corazón y permite que se contraiga con mínima fricción.

Un aumento en la presión intrapericárdica limita la magnitud a la cual el ventrículo puede llenarse (p. ej., como resultado de infección o presión por un tumor), al igual que un descenso en la distensibilidad ventricular; o sea, aumento en la rigidez ventricular causado por infarto de miocardio, alguna enfermedad infiltrativa u otras alteraciones. Las contracciones auriculares ayudan al llenado ventricular. Los factores que afectan la cantidad de sangre de retorno al corazón también influyen en el grado de llenado ventricular durante la diástole. Un aumento en el volumen sanguíneo total eleva el retorno venoso **(recuadro clínico 30-2)**. La constricción venosa reduce el tamaño de los reservorios venosos, lo cual disminuye el estancamiento venoso e incrementa el retorno venoso. Un aumento en la presión intratorácica negativa normal eleva el gradiente de presión con el cual fluye la sangre al corazón, mientras un descenso impide el retorno venoso. El ponerse de pie disminuye el retorno venoso y la actividad muscular lo aumenta por la acción de bombeo del músculo esquelético.

En la **figura 30-7** se resumen los efectos de la disfunción sistólica y diastólica en la curva de presión-volumen del ventrículo izquierdo.

CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA

La contractilidad del miocardio ejerce una influencia mayor en el volumen por latido. Cuando se estimulan los nervios simpáticos que llegan al corazón, la curva completa de longitud-tensión se desvía hacia arriba y a la izquierda **(fig. 30-8)**. El efecto inotrópico positivo de la noradrenalina liberada en las terminaciones nerviosas se incrementa con la noradrenalina circulante y la adrenalina tiene un efecto similar. Por el contrario, la estimulación vagal genera un efecto inotrópico negativo en el músculo auricular y (en menor medida) en el ventricular.

Asimismo, los cambios en la frecuencia y el ritmo cardiacos afectan la contractilidad cardiaca (conocida como relación fuerza-frecuencia, fig. 30-8). Las extrasístoles ventriculares acondicionan al miocardio de tal manera que la siguiente contracción exitosa es más fuerte en comparación con la contracción normal precedente. Esta **potenciación posterior a la extrasístole** es independiente del llenado ventricular, ya que ocurre en músculo cardiaco aislado y se debe a la mayor disponibilidad de calcio intracelular. El incremento sostenido de la contractilidad puede ser producido terapéuticamente si se aplican estímulos eléctricos por pares al corazón de tal modo que el segundo estímulo se aplique poco después del periodo refractario del primero. También se demostró que la contractilidad miocárdica aumenta conforme se eleva la frecuencia cardiaca, aunque este efecto es relativamente pequeño.

Las catecolaminas ejercen su efecto inotrópico mediante una acción en los receptores adrenérgicos β_1 cardiacos y proteínas G, con la activación resultante de la adenilil ciclasa y el aumento del 3′,5′-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular. Es predecible que las xantinas, como la cafeína y la teofilina que inhiben el catabolismo del AMPc, tengan un efecto inotrópico positivo. Por otra parte, el efecto inotrópico positivo de los digitálicos y fármacos similares (fig. 30-8) proviene de su efecto inhibitorio en la ATPasa de sodio y potasio en el miocardio y la disminución ulterior de la extracción de calcio desde el citosol por el intercambiador de Na^+/Ca^{2+} (véase cap. 5). La hipercapnia, la hipoxia, la acidosis y fármacos como la quinidina, la procainamida y los barbitúricos deprimen la contractilidad del miocardio, fenómeno que también disminuye en caso de la insuficiencia cardiaca (depresión intrínseca). No se conocen en detalle las causas de dicha depresión, pero pudieran reflejar la disminución del número de receptores adrenérgicos β y vías de señalización asociadas y la menor liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico. En la insuficiencia cardiaca aguda, como la que acompaña a la septicemia, dicha respuesta podría ser considerada como una adaptación apropiada (la llamada "hibernación del miocardio") a una situación en que es escaso el aporte energético al corazón, y por tal motivo disminuye el consumo de energía y evita la muerte celular.

CONTROL INTEGRADO DEL GASTO CARDIACO

Los mecanismos enlistados antes operan de manera integrada para mantener el gasto cardiaco. Por ejemplo, durante el ejercicio muscular, aumenta la descarga simpática, por lo cual la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardiaca se incrementan.

RECUADRO CLÍNICO 30-2

Estado de choque

El choque circulatorio comprende un conjunto de entidades patológicas que comparten algunas características, pero el rasgo común a todos los trastornos es la perfusión hística inadecuada con una insuficiencia absoluta o relativa de gasto cardiaco. Tal vez el gasto cardiaco sea insuficiente porque la cantidad de líquido en el sistema vascular no alcanza a llenarlo (estado de **choque hipovolémico**). Otra posibilidad es que la insuficiencia sea relativa porque el tamaño del sistema vascular aumente por vasodilatación, aunque el volumen sanguíneo sea normal (estado de **choque por distribución, vascular** o estado de **choque por resistencia baja**). Asimismo, quizás el choque se deba a la disfunción del corazón como bomba a causa de anomalías miocárdicas (estado de **choque cardiógeno**) o porque el gasto cardiaco es inadecuado debido a una obstrucción al flujo sanguíneo en los pulmones o el corazón (estado de **choque obstructivo**).

El choque hipovolémico se conoce como "choque frío"; este se caracteriza por hipotensión, pulso filiforme; piel pálida y pegajosa; sed intensa; respiración rápida, e inquietud o apatía. Sin embargo, ninguno de estos datos está siempre presente. El choque hipovolémico a menudo se divide en categorías según la causa. De estas variedades, es útil considerar con cierto detalle los efectos de la hemorragia por las múltiples reacciones compensadoras que se activan para mantener el volumen de líquido extracelular (ECF). Por tanto, el descenso del volumen sanguíneo causado por hemorragia disminuye el retorno venoso y hace reducirse de manera súbita el gasto cardiaco. La frecuencia cardiaca aumenta y, cuando la hemorragia es grave, siempre disminuye la presión sanguínea. En caso de hemorragia moderada (5 a 15 ml/kg de peso corporal), la presión del pulso se reduce, pero tal vez la presión arterial media sea normal. Los cambios en la presión sanguínea varían de una persona a otra, incluso cuando se pierda justo la misma cantidad de sangre. La piel está fría y pálida, quizás haya un tinte grisáceo por la estasis en los capilares y un pequeño grado de cianosis. La hipoperfusión de los tejidos causa aumento de la glucólisis anaerobia, con generación de grandes cantidades de ácido láctico. En los casos graves, la concentración sanguínea de lactato se eleva de su valor normal de 1 mmol/L hasta 9 mmol/L o más. La acidosis láctica resultante deprime al miocardio, disminuye la capacidad de respuesta vascular periférica a las catecolaminas y puede ser lo bastante grave para originar coma. Cuando el volumen sanguíneo y el retorno venoso disminuyen, también baja la estimulación de los barorreceptores arteriales, lo cual aumenta la estimulación simpática. Aunque no haya disminución de la presión arterial media, el descenso en la presión del pulso reduce la frecuencia de descarga de los barorreceptores arteriales, y se producen taquicardia y vasoconstricción reflejas.

Con la pérdida sanguínea más grave, la taquicardia cambia a bradicardia; esto ocurre cuando el choque todavía es reversible. Se supone que la bradicardia se debe al desenmascaramiento de un reflejo depresor mediado por mecanismos vagales y la respuesta podría evolucionar como un mecanismo para detener la pérdida adicional de sangre. Si la hemorragia es aún mayor, la frecuencia cardiaca se eleva de nuevo. La vasoconstricción es generalizada con la única excepción de los vasos del cerebro y el corazón. La vasoconstricción refleja diseminada ayuda a conservar la presión de llenado del corazón. En los riñones, se constriñen tanto las arteriolas aferentes como las eferentes, pero los vasos eferentes lo hacen en mayor grado. La velocidad de filtración glomerular disminuye, pero el flujo plasmático renal se reduce en mayor medida; por ello, la fracción de filtración aumenta. La retención de sodio es marcada y los productos metabólicos nitrogenados se retienen en la sangre (**hiperazoemia** o **uremia**). Si la hipotensión es prolongada, el daño tubular renal puede ser grave (**insuficiencia renal aguda**). Después de una hemorragia moderada, el volumen plasmático circulante se restaura en 12 a 72 h. La albúmina preformada también llega rápidamente desde las reservas extravasculares, pero la mayoría de los líquidos de tejidos que se movilizan carecen de proteínas. Después de la entrada inicial de la albúmina preformada, el resto de las pérdidas de proteína plasmática se restituyen en un lapso de tres a cuatro días, tal vez por síntesis hepática. La eritropoyetina aparece en la circulación y aumenta el recuento de reticulocitos, la cual alcanza su valor máximo en 10 días. La masa de eritrocitos se normaliza en cuatro a ocho semanas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento del choque se enfoca a corregir la causa y ayudar a los mecanismos compensadores a restaurar la perfusión adecuada de los tejidos. Si la causa primaria del choque es la pérdida sanguínea, el tratamiento debe incluir transfusión temprana y rápida de cantidades adecuadas de sangre entera compatible. En el choque causado por quemaduras y otros trastornos en los que hay hemoconcentración, el plasma es el tratamiento de elección para restaurar la anomalía fundamental: la pérdida de plasma. La albúmina sérica humana concentrada y otras soluciones hipertónicas expanden el volumen sanguíneo por extracción de líquido desde los espacios intersticiales. Son valiosas en el tratamiento de urgencia, pero tienen la desventaja de deshidratar más los tejidos de un paciente que ya está deshidratado.

La elevación de la frecuencia cardiaca es muy notoria en personas normales y solo hay un aumento moderado en el volumen latido (cuadro 30-4 y recuadro clínico 30-3). Sin embargo, los pacientes con corazón trasplantado pueden elevar su gasto cardiaco durante el ejercicio en ausencia de inervación cardiaca, mediante la operación del mecanismo de Frank-Starling (fig. 30-9). Las catecolaminas circulantes también contribuyen. Si el retorno venoso se incrementa y no hay cambio en el tono simpático, la presión venosa se eleva, el llenado diastólico es mayor, la presión ventricular al final de la diástole aumenta y el miocardio se contrae con más fuerza. Durante el ejercicio muscular, el retorno venoso se eleva por la acción de bombeo de los músculos y el aumento en la respiración (véase cap. 32). Además, por la vasodilatación de los músculos que se contraen, disminuye la resistencia periférica y, por consiguiente, también la poscarga. El

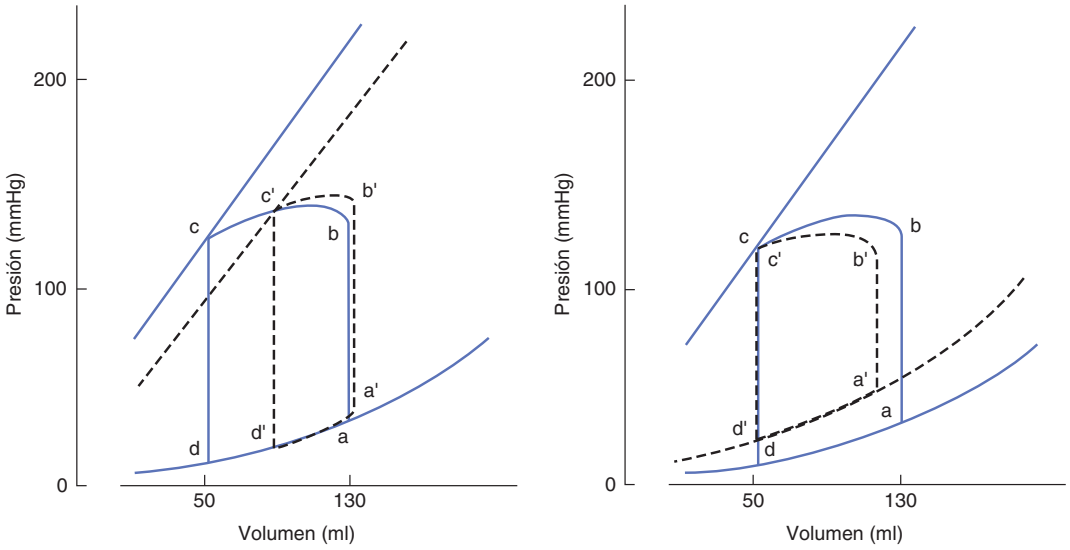


FIGURA 30-7 Efecto de las disfunciones sistólica y diastólica en la curva de presión-volumen del ventrículo izquierdo. En ambos gráficos las líneas continuas representan el asa normal de tensión-volumen (equivalente al que se presenta en la figura 30-2), y las líneas de guiones indican la forma en que el asa es desplazado por los cuadros patológicos representados. **Izquierda:** la disfunción sistólica desplaza la curva de presión isovolumétrica-volumen a la derecha, lo cual reduce el volumen por latido de b-c a b′-c′. **Derecha:** la disfunción diastólica aumenta el volumen al final de la diástole y desplaza la relación presión diastólica-volumen hacia arriba y a la izquierda. Esto reduce el volumen por latido de b-c a b′-c′. (Reproducido con autorización de McPhee SJ, Lingappa VR, Ganong WF (eds.): *Pathophysiology of Disease*, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2010.)

resultado final en ambos corazones, el normal y el implantado, es un aumento rápido y marcado en el gasto cardiaco.

Una de las diferencias entre personas sin entrenamiento y los atletas entrenados es que estos tienen frecuencia cardiaca más baja, mayor volumen ventricular al final de la sístole y aumento del volumen latido en reposo. Por tanto, pueden alcanzar un mayor incremento en el gasto cardiaco con aumentos adicionales en el volumen por latido sin elevar tanto la frecuencia cardiaca como ocurre en el sujeto sin entrenamiento.

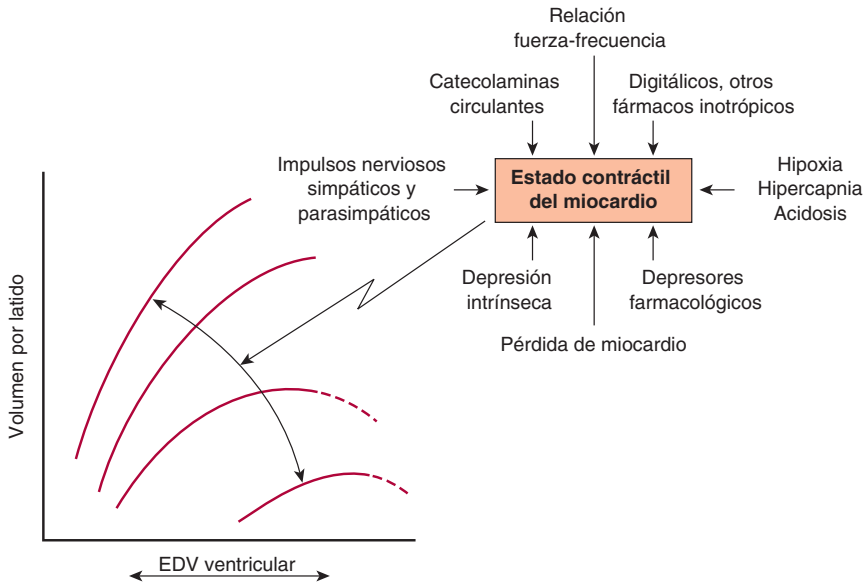


FIGURA 30-8 Efecto de la contractilidad miocárdica en la curva de Frank-Starling. La curva se desvía hacia abajo y a la derecha conforme disminuye la contractilidad. Los principales factores que influyen en la contractilidad se resumen a la derecha. Las líneas discontinuas indican porciones de las curvas de función ventricular en las cuales se rebasó la contractilidad máxima; o sea, identifican puntos en el "extremo descendente" de la curva de Frank-Starling. EDV, volumen al final de la diástole. (Reproducido con autorización de Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. N Engl J Med 1967;Oct 12;277(15):794-800.)

CUADRO 30-4 **Cambios en la función cardiaca con el ejercicio. Nótese que el volumen latido se *nivela*, luego cae un poco (a causa del acortamiento de la diástole) cuando la frecuencia cardiaca se eleva a cifras altas**

Trabajo (kg-m/min)	Uso de O_2 (ml/min)	Frecuencia del pulso (por min)	Gasto cardiaco (L/min)	Volumen latido (ml)	Diferencia A-V de O_2 (ml/100 ml)
Reposo	267	64	6.4	100	4.3
288	910	104	13.1	126	7.0
540	1 430	122	15.2	125	9.4
900	2 143	161	17.8	110	12.3
1260	3 007	173	20.9	120	14.5

Reproducido con autorización de Asmussen E, Nielsen M: The cardiac output in rest and work determined by the acetylene and the dye injection methods. Acta PhysiolScand 1952;27(2-3):217-230.

RECUADRO CLÍNICO 30-3

Cambios circulatorios durante el ejercicio

El flujo sanguíneo en el músculo esquelético en reposo es bajo (2 a 4 ml/min por cada 100 g). Cuando el músculo se contrae, comprime los vasos dentro de él si desarrolla más de 10% de su tensión máxima; cuando genera más de 70% de su tensión máxima, el flujo sanguíneo se detiene por completo. Sin embargo, entre las contracciones, el flujo aumenta tanto que el flujo sanguíneo por unidad de tiempo en un músculo que se contrae de manera rítmica aumenta hasta 30 veces. Los mecanismos locales que preservan la corriente sanguínea alta en el músculo que se ejercita, incluyen caída de la PO_2 hística; aumento de la PCO_2 de los tejidos y acumulación de potasio y otros metabolitos vasodilatadores. La temperatura se eleva en el músculo activo y esto dilata aún más los vasos. La dilatación de las arteriolas y los esfínteres precapilares causa aumento de 10 a 100 veces del número de capilares abiertos. Por tanto, la distancia promedio entre la sangre y las células activas (y la distancia que deben difundir el oxígeno y los productos metabólicos) disminuye mucho. La dilatación incrementa el área transversa del lecho vascular, por lo cual la velocidad del flujo disminuye.

La respuesta vascular sistémica al ejercicio que aporta el flujo sanguíneo adicional al músculo que se contrae, depende de que las contracciones musculares sean principalmente isométricas o isotónicas para la realización del trabajo externo. Con el inicio de la contracción muscular isométrica, la frecuencia cardiaca se eleva, tal vez como resultado de estímulos psíquicos que actúan sobre el bulbo raquídeo. El aumento se debe sobre todo al descenso del tono vagal, aunque el incremento en la descarga de los nervios simpáticos tiene alguna participación. Unos cuantos segundos después del inicio de una contracción muscular isométrica, la presión sistólica y la diastólica se incrementan de forma aguda. El volumen latido cambia relativamente poco y el flujo sanguíneo hacia el músculo que se contrae de manera constante, se reduce a causa de la compresión de sus vasos sanguíneos. La respuesta al ejercicio que implica contracción muscular isotónica es similar en cuanto al aumento rápido de la frecuencia cardiaca, pero distinta en cuanto a la existencia de un incremento marcado del volumen latido. Además, hay una caída neta en la resistencia periférica total por la vasodilatación en los músculos que se ejercitan. Por tanto, la presión sanguínea sistólica solo tiene un aumento moderado, mientras la diastólica casi siempre permanece sin cambios o disminuye.

La diferencia en la respuesta al ejercicio isométrico e isotónico se explica en parte porque los músculos activos se contraen de manera tónica durante el ejercicio isométrico y, por consiguiente, contribuyen al incremento en la resistencia periférica total. El gasto cardiaco aumenta durante el ejercicio isotónico a cifras que pueden rebasar los 35 L/min, y la cantidad es proporcional al incremento del consumo de O_2. La frecuencia cardiaca máxima alcanzada con el ejercicio disminuye con la edad. En niños, esta se eleva a 200 lpm o más; en adultos, rara vez excede 195 lpm y en personas de edad avanzada el incremento es aún menor. Tanto en reposo como en cualquier nivel de ejercicio, los atletas entrenados tienen mayor volumen por latido y menor frecuencia cardiaca en comparación con los sujetos sin entrenamiento, y tienden a tener corazones más grandes. El entrenamiento aumenta el consumo máximo de oxígeno ($\dot{V}O_{2máx}$) que puede producirse con el ejercicio en un individuo. El promedio de dicho consumo es de 38 ml/kg/min en varones activos saludables, y cercano a 29 ml/kg/min en mujeres sanas activas. Es más bajo en personas sedentarias. El consumo máximo de oxígeno es el producto del gasto cardiaco máximo y la extracción máxima de oxígeno en los tejidos, y ambos aumentan con el entrenamiento.

Con el ejercicio también se incrementa mucho el retorno venoso, aunque su elevación no es la principal causa del aumento en el gasto cardiaco. El retorno venoso aumenta por la actividad de las bombas muscular y torácica; por la movilización de sangre de las vísceras; por incremento de la presión transmitida a través de las arteriolas dilatadas a las venas, y por constricción venosa mediada por estimulación noradrenérgica, que disminuye el volumen sanguíneo en las venas. La sangre movilizada del área esplácnica y otros reservorios puede aumentar la cantidad de sangre en la porción arterial de la circulación hasta 30% durante el ejercicio intenso. Después del ejercicio, la presión sanguínea puede caer de manera transitoria a cifras inferiores a la normal, tal vez porque los metabolitos acumulados mantienen los vasos musculares dilatados por un periodo breve. Sin embargo, la presión sanguínea regresa pronto al nivel previo al ejercicio. La frecuencia cardiaca se normaliza con más lentitud.

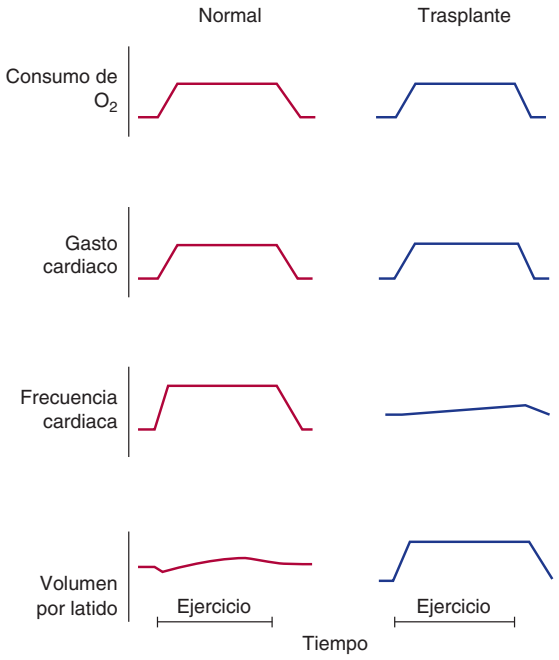


FIGURA 30-9 Respuestas cardiacas al ejercicio supino moderado en personas normales y pacientes con corazón trasplantado y, por tanto, desnervado. Se advierte que el corazón trasplantado sin el beneficio de los impulsos nerviosos, depende básicamente del incremento del volumen sistólico y no de la frecuencia cardiaca para incrementar el gasto cardiaco durante el ejercicio. (Reproducido con autorización de Kent KM, Cooper T: The denervated heart. N Engl J Med1974; Nov 7;291(19):1017-1021.)

CONSUMO CARDIACO DE OXÍGENO

El consumo basal miocárdico de oxígeno es cercano a 2 ml/100 g/min. Este valor es mucho más alto que el del resto del músculo esquelético. El consumo de oxígeno en el corazón que late es de casi 9 ml/min por cada 100 g en reposo. El consumo aumenta durante el ejercicio y en varias situaciones distintas. La presión venosa cardiaca de oxígeno es baja y puede extraerse poco oxígeno adicional de la sangre de las coronarias; por ello el incremento en el consumo de oxígeno requiere una elevación en el flujo sanguíneo coronario. La regulación del flujo coronario se describe en el capítulo 33.

El consumo cardiaco de oxígeno depende sobre todo de la presión dentro del miocardio, el estado contráctil de este y la frecuencia cardiaca. El trabajo ventricular por latido se relaciona con el consumo de oxígeno. El trabajo es el producto del volumen por latido por la presión arterial media en la arteria pulmonar o la aorta (para los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente). Como la presión aórtica es siete veces mayor comparada con la presión arterial pulmonar, el trabajo por latido del ventrículo izquierdo es casi siete veces mayor que el trabajo por latido del derecho. En teoría, un aumento de 25% en el volumen por latido sin cambio en la presión arterial, debe producir el mismo aumento en el consumo de oxígeno en comparación con un incremento de 25% en la presión arterial sin cambio en el volumen por latido. Sin embargo, por razones aún no comprendidas del todo, el trabajo por presión causa mayor aumento en el consumo de oxígeno que el trabajo por volumen. En otras palabras, la elevación de la poscarga incrementa más el consumo cardiaco de oxígeno que el aumento de la precarga. Por esta razón, la angina de pecho ocasionada por el aporte miocárdico insuficiente de oxígeno es más frecuente en la estenosis aórtica que en la insuficiencia aórtica. En la estenosis aórtica, la presión intraventricular debe incrementarse para empujar la sangre a través de la válvula estrecha, mientras en la insuficiencia aórtica el reflujo de sangre incrementa el volumen por latido con pocos cambios en la impedancia aórtica.

Ha de señalarse que el aumento en el consumo de oxígeno generado por incremento del volumen por latido cuando las fibras miocárdicas se estiran, constituye un ejemplo de la operación de la Ley de Laplace; esta última, que se expone en detalle en el capítulo 31 indica que la tensión generada en la pared de una víscera hueca es proporcional al radio de la víscera. Cuando se dilata el corazón aumenta su radio. El consumo de oxígeno por unidad de tiempo se eleva cuando la frecuencia cardiaca aumenta por estimulación simpática debido al mayor número de latidos, y la velocidad y la fuerza más altas de cada contracción. No obstante, ello se contrarresta un poco por el descenso en el volumen al final de la sístole y, como consecuencia, en el radio del corazón.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La sangre fluye hacia las aurículas y luego a los ventrículos del corazón durante la diástole y la sístole auriculares, y se expulsa durante la sístole, cuando los ventrículos se contraen y la presión rebasa las presiones de la arteria pulmonar y la aorta.
- La sincronización cuidadosa de la abertura y el cierre de las válvulas auriculoventriculares, pulmonar y aórtica, hace posible que la sangre se mueva en el sentido adecuado por el corazón con reflujo mínimo.
- El porcentaje de sangre que sale de los ventrículos en cada ciclo cardiaco se llama fracción de expulsión y es un indicador sensible de la función cardiaca.
- El pulso arterial representa una onda de presión formada cuando la sangre se impulsa hacia la aorta; esta viaja mucho más rápido que la sangre misma.
- Los ruidos cardiacos expresan las vibraciones normales causadas por los cierres valvulares súbitos; los soplos cardiacos pueden generarse a partir del flujo alterado, a menudo (aunque no es la única razón) por malformaciones valvulares.
- Los cambios en el gasto cardiaco manifiestan variaciones en la frecuencia cardiaca, el volumen latido, o ambos; a su vez, estos están controlados por señales neurales y hormonales que llegan a los miocitos cardiacos.
- El gasto cardiaco aumenta de modo impresionante durante el ejercicio.
- En la insuficiencia cardiaca, la fracción de expulsión del corazón se reduce por la contractilidad anómala en la sístole o por la disminución del llenado durante la diástole; esto hace que el suministro sanguíneo sea insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo. Al principio, esto se manifiesta solo durante el ejercicio, pero al final el corazón no es capaz de proveer el flujo sanguíneo suficiente ni siquiera en reposo.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. El segundo ruido cardiaco se produce por:
   A. cierre de las válvulas aórtica y pulmonar
   B. variaciones en la pared ventricular durante la sístole
   C. llenado ventricular
   D. cierre de las válvulas mitral y tricúspide
   E. flujo retrógrado en la vena cava.
2. El cuarto ruido cardiaco se produce por:
   A. cierre de las válvulas aórtica y pulmonar
   B. variaciones en la pared ventricular durante la sístole
   C. llenado ventricular
   D. cierre de las válvulas mitral y tricúspide
   E. flujo retrógrado en la vena cava.
3. La muesca dicrótica en la curva de presión aórtica se produce por:
   A. cierre de la válvula mitral
   B. cierre de la válvula tricúspide
   C. cierre de la válvula aórtica
   D. cierre de la válvula pulmonar
   E. llenado rápido del ventrículo izquierdo.
4. Durante el ejercicio, un varón consume 1.8 L de oxígeno por minuto. Su contenido arterial de oxígeno es 190 ml/L y el contenido de oxígeno de la sangre venosa mixta es de 134 ml/L. Su gasto cardiaco aproximado es de:
   A. 3.2 L/min
   B. 16 L/min
   C. 32 L/min
   D. 54 L/min
   E. 160 ml/min.
5. El trabajo que realiza el ventrículo izquierdo es mucho mayor al efectuado por el ventrículo derecho porque en el izquierdo:
   A. la contracción es más lenta
   B. la pared es más gruesa
   C. el volumen por latido es mayor
   D. la precarga es mayor
   E. la poscarga es mayor.
6. La Ley cardiaca de Starling:
   A. no opera en el corazón insuficiente
   B. no actúa durante el ejercicio
   C. explica el aumento de la frecuencia cardiaca producido por el ejercicio
   D. explica el aumento del gasto cardiaco que aparece cuando aumenta el retorno venoso
   E. explica el aumento del gasto cardiaco cuando se estimulan los nervios simpáticos que llegan al corazón.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Hunter JD, Doddi M: Sepsis and the heart. Br J Anaesth 2010;104:3.

Leach JK, Priola DV, Grimes LA, Skipper BJ: Shortening deactivation of cardiac muscle: Physiological mechanisms and clinical implications. J Investig Med 1999;47:369.

Overgaard CB, Dzavik V: Inotropes and vasopressors: Review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. Circulation 2008;118:1047.

Wang J, Nagueh SF: Current perspectives on cardiac function in patients with diastolic heart failure. Circulation 2009;119:1146.

La sangre como fluido circulatorio y la dinámica del flujo sanguíneo y linfático

CAPÍTULO 31

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los componentes de la sangre y la linfa, sus orígenes y la función de la hemoglobina en el transporte de oxígeno en los eritrocitos.
- Comprender la base molecular de los grupos sanguíneos y las razones de las reacciones a la transfusión.
- Delinear el proceso de la hemostasia que limita la pérdida sanguínea cuando se dañan los vasos sanguíneos y las consecuencias adversas de la trombosis intravascular.
- Identificar los tipos de sangre y vasos linfáticos que conforman el sistema circulatorio, así como la regulación y la función de sus principales tipos celulares constitutivos.
- Describir cómo los principios físicos dictan el flujo sanguíneo y la linfa por el organismo.
- Comprender las bases de los métodos usados para medir el flujo y la presión sanguíneos en varios segmentos vasculares.
- Comprender las bases de los estados patológicos en los que los componentes de la sangre y la vasculatura presentan anomalías, regulación alterada, o ambas.

INTRODUCCIÓN

El **sistema circulatorio** aporta oxígeno y las sustancias absorbidas en el tubo digestivo a los tejidos, regresa dióxido de carbono a los pulmones y otros productos del metabolismo a los riñones; participa en la regulación de la temperatura corporal, y distribuye hormonas y otros agentes reguladores de la función celular. La sangre, portadora de estas sustancias, circula por un sistema cerrado de vasos sanguíneos bombeada por el corazón. Desde el ventrículo izquierdo, la sangre se bombea por las arterias y arteriolas hacia los capilares, donde se equilibra con el líquido intersticial. Los capilares drenan hacia las venas y la sangre regresa a la aurícula derecha. Parte del líquido de los tejidos entra en otro sistema de vasos cerrados, los linfáticos, que vacían la linfa a través del conducto torácico en el conducto linfático derecho y de allí al sistema venoso. La circulación está controlada por múltiples sistemas reguladores que en general mantienen el flujo sanguíneo adecuado en todos los órganos cuando es posible, pero en particular en corazón y cerebro.

La sangre fluye sobre todo a causa del movimiento anterógrado que le imparte el bombeo cardiaco, aunque en el caso de la circulación sistémica, la recuperación diastólica de las paredes arteriales, la compresión de las venas por los músculos esqueléticos durante el ejercicio y la presión negativa en el tórax en el curso de la inspiración también empujan la sangre al frente. La resistencia al flujo depende en menor grado de la viscosidad sanguínea, pero sobre todo del diámetro de los vasos, en particular de las arteriolas. El flujo sanguíneo en cada tejido está controlado por mecanismos locales químicos y generales, nerviosos y humorales, que dilatan o constriñen los vasos en el tejido. Toda la sangre fluye por los pulmones, pero la circulación sistémica se compone de múltiples circuitos distintos en paralelo **(fig. 31-1)**. Esta disposición permite amplias variaciones en el flujo sanguíneo regional sin cambiar el flujo sistémico total.

Este capítulo se refiere a la sangre y la linfa, así como las múltiples funciones de las células que contienen. También, se

describen los principios generales que se aplican a todas las partes de la circulación, la presión y el flujo en la circulación sistémica. Los mecanismos homeostáticos que ajustan el flujo son el tema del capítulo 32. Las características especiales de la circulación pulmonar y renal se tratan en los capítulos 34 y 37. Por otra parte, la función de la sangre como portadora de muchas células efectoras inmunitarias no se describe aquí, sino en el capítulo 3.

SANGRE COMO FLUIDO CIRCULATORIO

La sangre consiste en un líquido rico en proteína conocido como plasma, en el que están suspendidos los elementos celulares: leucocitos, eritrocitos y plaquetas. El volumen total normal de sangre circulante es cercano a 8% del peso corporal (5 600 ml en un varón de 70 kg). Cerca de 55% de este volumen es plasma.

MÉDULA ÓSEA

En el adulto, los eritrocitos, muchos leucocitos y las plaquetas se forman en la médula ósea. En el feto, las células sanguíneas también se generan en el hígado y el bazo; en adultos, esta **hemopoyesis extramedular** ocurre en enfermedades en las cuales la médula ósea se destruye o experimenta fibrosis. En niños, las células sanguíneas se producen de manera activa en las cavidades medulares de todos los huesos. Hacia los 20 años de edad se pierde la actividad hematopoyética en la médula en las cavidades de los huesos largos, excepto la parte superior del húmero y el fémur (fig. 31-2). La médula celular activa se denomina **médula roja**; la médula inactiva está infiltrada con grasa y se llama **médula amarilla**.

La médula ósea en realidad es uno de los órganos más grandes del cuerpo, su tamaño y peso es casi igual al del hígado. También es uno de los más activos. En condiciones normales, 75% de las

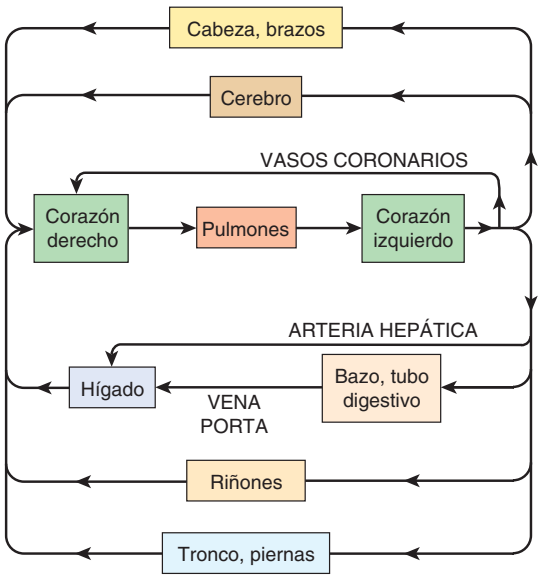


FIGURA 31-1 **Diagrama de la circulación en el adulto.**

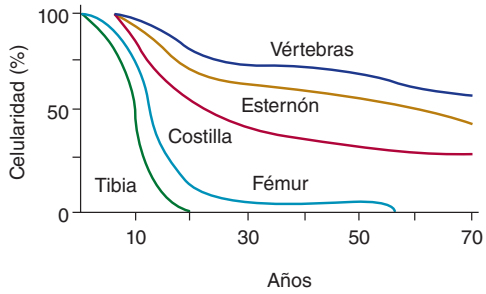


FIGURA 31-2 **Cambios en la celularidad de la médula ósea en varios huesos con la edad.** El cien por ciento corresponde al grado de celularidad al nacer. (Reproducido con autorización de Whitby LEH, Britton CJC: *Disorders of the Blood*. 10th ed. Churchill Livingstone, 1969.)

células presentes en la médula ósea pertenece a la serie mieloide productora de leucocitos y solo 25% está conformado por eritrocitos en maduración, aunque hay una tasa mayor de 500 veces de eritrocitos que de leucocitos en la circulación. Esta diferencia en la médula ósea refleja que la vida promedio de los leucocitos es corta, en tanto la de los eritrocitos es prolongada.

Las **células madre hematopoyéticas (HSC)** son células medulares capaces de generar todos los tipos de células sanguíneas. Se diferencian en uno u otro tipo de células madre dirigidas (**células progenitoras**). A su vez, estas forman diferentes tipos de células sanguíneas. Hay reservas separadas de células progenitoras para megacariocitos, linfocitos, eritrocitos, eosinófilos y basófilos; los neutrófilos y los monocitos provienen de una célula precursora común. Las células madre de la médula ósea son fuente de los osteoclastos (véase cap. 21), células de Kupffer (véase cap. 28), mastocitos, células dendríticas y células de Langerhans. Las células madre hematopoyéticas son pocas en número, pero capaces de restituir por completo la médula ósea cuando se inyectan en un hospedador cuya propia médula ósea fue destruida por completo.

Las células madre hematopoyéticas provienen de células madre totipotentes no diferenciadas, que pueden estimularse para dar origen a cualquier célula del organismo. Los adultos tienen pocas de estas, pero son más fáciles de obtener de blastocistos de embriones. No es de sorprender el inmenso interés surgido por la investigación con células madre debido a su potencial para regenerar tejidos enfermos; no obstante, hay aspectos éticos implicados y no cabe duda que continuará el debate sobre estos temas.

LEUCOCITOS

En situaciones normales, la sangre humana contiene 4 000 a 11 000 leucocitos por microlitro (cuadro 31-1). De estos, los **granulocitos** (**leucocitos polimorfonucleares** [**PMN**]) son los más numerosos.

CUADRO 31-1 Concentraciones normales de los elementos celulares en la sangre humana

Célula	Células/µl (promedio)	Intervalo normal aproximado	Porcentaje de leucocitos totales
Leucocitos totales	9000	4000-11 000	…
Granulocitos			
Neutrófilos	5 400	3 000-6 000	50-70
Eosinófilos	275	150-300	1-4
Basófilos	35	0-100	0.4
Linfocitos	2 750	1 500-4 000	20-40
Monocitos	540	300-600	2-8
Eritrocitos			
Mujeres	4.8×10^6	…	…
Varones	5.4×10^6	…	…
Plaquetas	300 000	200 000–500 000	…

Los granulocitos jóvenes tienen núcleo con forma de herradura, que se vuelve multilobulado conforme la célula madura (fig. 31-3). La mayoría de estas células contiene gránulos neutrofílicos (**neutrófilos**), pero unos cuantos poseen gránulos que se tiñen con pigmentos ácidos (**eosinófilos**) y algunos presentan gránulos basofílicos (**basófilos**). Los otros dos tipos celulares normales de la sangre periférica son los **linfocitos;** estos tienen grandes núcleos redondos y citoplasma escaso y, los **monocitos**, que muestran citoplasma abundante sin gránulos y núcleos con forma de riñón (fig. 31-3). En conjunto, estas células brindan al organismo las defensas poderosas contra tumores e infecciones virales, bacterianas y parasitarias, ya decritas en el capítulo 3.

PLAQUETAS

Las plaquetas son pequeños cuerpos granulados que se agregan en sitios de lesión vascular. Carecen de núcleo y miden 2 a 4 µm de diámetro (fig. 31-3). Hay cerca de 300 000/µl de sangre circulante, y su vida media normal es de cuatro días. Los **megacariocitos**, células gigantes en la médula ósea, dan origen a las plaquetas mediante la separación de fragmentos de citoplasma que expulsan a la circulación. Entre 60 y 75% de las plaquetas expulsadas de la médula se halla en la sangre circulante; el resto se encuentra sobre todo en el bazo. La esplenectomía produce aumento del recuento plaquetario (**trombocitosis**).

ERITROCITOS

Los **eritrocitos** (hematíes) transportan hemoglobina en la sangre. Son discos bicóncavos (fig. 31-4) generados en la médula ósea. En mamíferos, pierden su núcleo antes de salir a la circulación. En seres humanos, en promedio sobreviven en la sangre circulante por 120 días. La cifra promedio de eritrocitos es de 5.4 millones/µL en varones y de 4.8 millones/µl en mujeres. El número de eritrocitos también es expresado en forma conveniente por el llamado **hematocrito** o porcentaje del volumen ocupado por los eritrocitos en la sangre. Cada eritrocito humano mide alrededor de 7.5 µm de diámetro y 2 µm de grosor; contiene alrededor de 29 pg de hemoglobina (cuadro 31-2). Por tanto, hay cerca de 3×10^{13} eritrocitos y casi 900 g de hemoglobina en la sangre circulante de un varón adulto (fig. 31-5).

El control por retroalimentación de la eritropoyesis mediante la eritropoyetina se describe en el capítulo 38; en la figura 31-3 se muestra la función de las interleucinas (IL) 1, 3 y 6, así como del factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en el desarrollo de las células madre eritroides.

FUNCIÓN DEL BAZO

El bazo es un filtro sanguíneo importante que elimina eritrocitos viejos o alterados. También contiene muchas plaquetas y desempeña una función importante en el sistema inmunitario. Los eritrocitos anómalos se eliminan si no son tan flexibles como los normales y, por consiguiente, sin habilidad para comprimirse para pasar por las hendiduras entre las células endoteliales que recubren los senos esplénicos (recuadro clínico 31-1).

HEMOGLOBINA

El pigmento rojo portador de oxígeno en los eritrocitos de los vertebrados es la **hemoglobina**, una proteína con peso molecular de 64 450. Esta sustancia es una molécula globular formada por cuatro subunidades (fig. 31-6). Cada subunidad posee una fracción **hem** conjugada con un polipéptido. La molécula hem es un derivado de la porfirina que contiene hierro (fig. 31-7). En conjunto, los polipéptidos se conocen como la porción **globina** de la molécula de hemoglobina. Hay dos pares de polipéptidos en cada molécula de esta última. En la hemoglobina normal del ser humano adulto (**hemoglobina A**), los dos polipéptidos se llaman cadenas α y cadenas β. Por tanto, la hemoglobina A se designa como $\alpha_2\beta_2$. No toda la hemoglobina de la sangre de los adultos normales es de tipo A. Cerca de 2.5% de la hemoglobina es de tipo A_2, en la cual las cadenas β se sustituyen por cadenas δ ($\alpha_2\delta_2$). Las cadenas δ también contienen 146 residuos de aminoácidos, pero 10 de ellos difieren de los que hay en las cadenas β.

Existen pequeñas cantidades de derivados de la hemoglobina A, muy relacionados con esta, los cuales se hallan glucosilados. Una de ellas, la hemoglobina A_{1C} (HbA_{1C}) tiene una molécula de glucosa unida a la valina terminal en cada cadena β, y posee interés especial porque aumenta en la sangre de sujetos con diabetes mellitus mal controlada (véase cap. 24) y se cuantifica clínicamente como marcadora de la evolución de la enfermedad en el diabético, la eficacia del tratamiento o ambos factores.

REACCIONES DE LA HEMOGLOBINA

El oxígeno se une a la molécula de Fe^{2+} en la fracción hem de la hemoglobina para formar **oxihemoglobina.** La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno se modifica con el pH, la temperatura y la concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) en los eritrocitos.

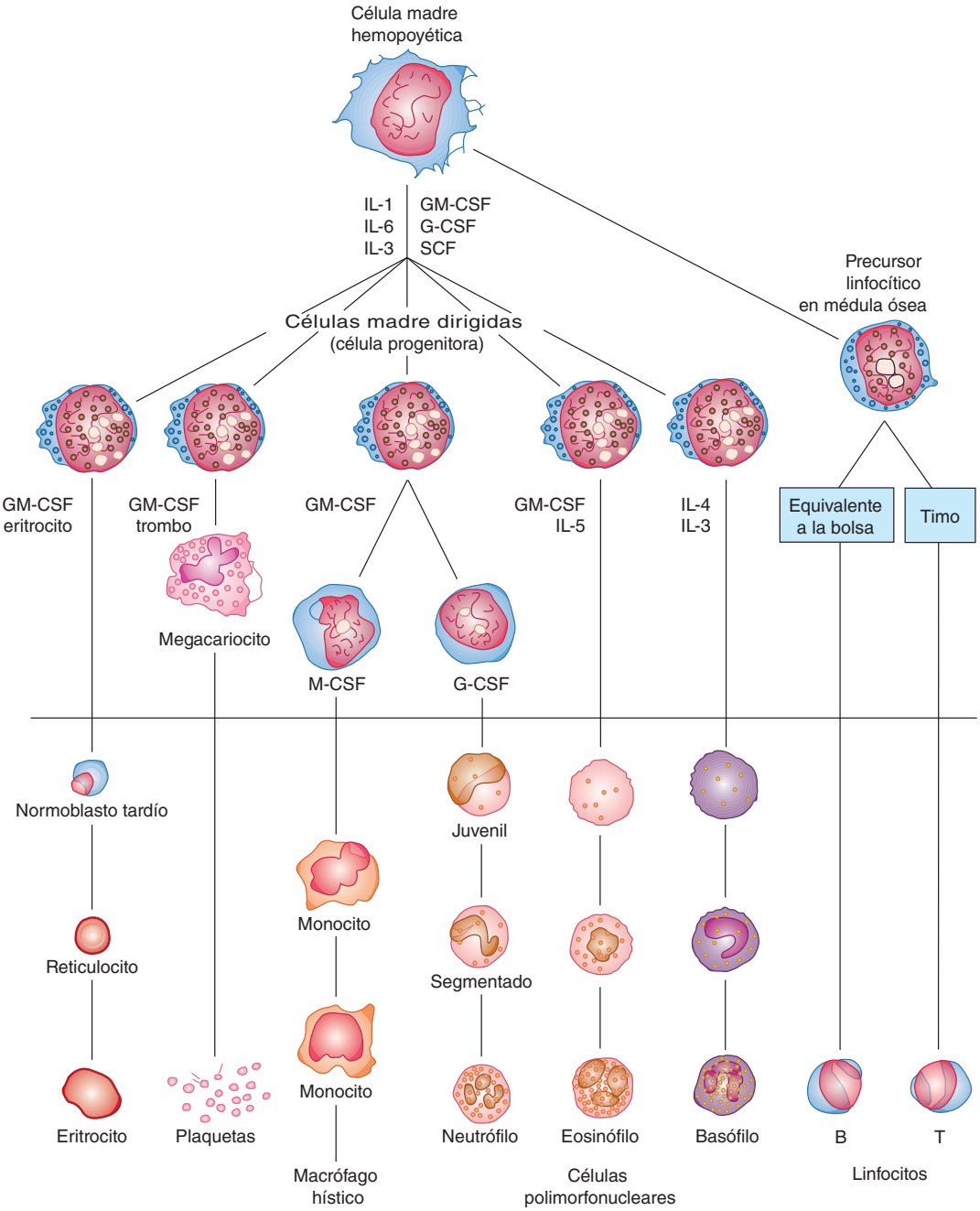


FIGURA 31-3 Desarrollo de los diversos elementos formados de la sangre a partir de células de la médula ósea. Las células debajo de la línea horizontal se encuentran en la sangre periférica normal. Se indican los principales sitios de acción de la eritropoyetina (eritro) y los diversos factores estimuladores de colonias (CSF) que estimulan la diferenciación de los componentes. G, granulocito; M, macrófago; IL, interleucina; trombo, trombopoyetina; SCF, factor de células madre.

El 2,3-difosfoglicerato y los radicales H^+ compiten con el oxígeno por la unión con la hemoglobina desoxigenada, lo cual reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno mediante el cambio en las posiciones de las cuatro cadenas peptídicas (estructura cuaternaria). Los detalles de la oxigenación y la desoxigenación de la hemoglobina, así como el desempeño fisiológico de estas reacciones en el transporte del oxígeno se describen en el capítulo 35.

Cuando la sangre se expone a varios fármacos y otros agentes oxidantes, ya sea *in vitro* o *in vivo*, el hierro ferroso (Fe^{2+}) que forma parte de la molécula se transforma en hierro férrico (Fe^{3+}), con lo cual se forma **metahemoglobina**. Esta es de color oscuro y, cuando se encuentra en grandes cantidades en la circulación, produce una coloración oscura en la piel parecida a la cianosis (véase cap. 35). Es normal que haya alguna oxidación de la hemoglobina en



FIGURA 31-4 Eritrocitos humanos y fibrillas de fibrina. Se colocó sangre sobre una superficie de cloruro de polivinilo, se fijó y se fotografió con un microscopio electrónico de barrido. Reducida de ×2 590. (Por cortesía de NF Rodman.)

metahemoglobina, pero un sistema enzimático de los eritrocitos, el sistema de dinucleótido de dihidronicotinamida adenina (NADH)-metahemoglobina reductasa, convierte la metahemoglobina de nuevo en hemoglobina. La ausencia congénita de este sistema es una causa de metahemoglobinemia hereditaria.

El monóxido de carbono reacciona con la hemoglobina para formar **monoxihemoglobina de carbono (carboxihemoglobina)**. La afinidad de la hemoglobina por el oxígeno es mucho menor que su afinidad por el monóxido de carbono, que por consiguiente, desplaza al oxígeno en la hemoglobina y reduce la capacidad sanguínea para transportar oxígeno (véase cap. 35).

CUADRO 31-2 Características de los eritrocitos humanos[a]

		Varón	Mujer
Hematócrito (Hct) (%)		47	42
Eritrocitos (RBC) (10^6/μl)		5.4	4.8
Hemoglobina (Hb) (g/100 ml)		16	14
Volumen corpuscular medio (MCV)	$= \frac{\text{Hct} \times 10}{\text{RBC } (10^6/\mu l)}$	87	87
Hemoglobina corpuscular media (MCH)	$= \frac{\text{Hb} \times 10}{\text{RBC } (10^6/\mu l)}$	29	29
Concentración corpuscular media de hemoglobina (MCHC) (g/100 ml)	$= \frac{\text{Hb} \times 100}{\text{Hct}}$	34	34
Diámetro celular medio (MCD) (μm)	= diámetro promedio de 500 células en frotis	7.5	7.5

[a]Las células con volumen corpuscular medio > 95 fl se denominan macrocitos; aquéllas con dicho volumen < 80 fl se llaman microcitos; las células con hemoglobina corpuscular media < 25 g/100 ml se consideran hipocrómicas.

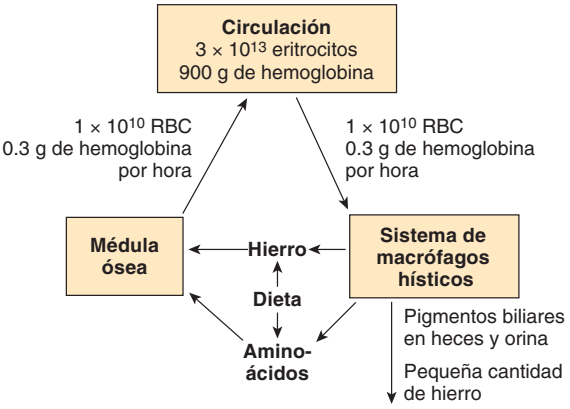


FIGURA 31-5 Formación y destrucción de eritrocitos. RBC, eritrocitos.

HEMOGLOBINA EN EL FETO

La sangre normal del feto humano contiene **hemoglobina fetal** (**hemoglobina F**). Su estructura es similar a la de la hemoglobina A, salvo que las cadenas β son sustituidas por cadenas γ; o sea que la hemoglobina F es $\alpha_2\gamma_2$. Las cadenas γ contienen 37 residuos de aminoácidos, pero difieren de los presentes en la cadena β. La hemoglobina fetal se sustituye por hemoglobina del adulto poco después del nacimiento (fig. 31-8). En algunas personas, no desaparece y persiste toda la vida. En el cuerpo, su contenido de oxígeno con una PO_2 determinada es mayor que el de la hemoglobina del adulto porque se une con menor avidez con 2,3-difosfoglicerato. La hemoglobina F es crucial para facilitar el desplazamiento de oxígeno de la circulación materna a la fetal, sobre todo en etapas avanzadas del embarazo, cuando aumentan las necesidades de oxígeno (véase cap. 33). En embriones jóvenes, hay, además, cadenas ζ y ε que forman la hemoglobina Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$) y Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$). El cambio de una forma de hemoglobina a otra durante el desarrollo parece estar regulado en especial por la disponibilidad de oxígeno; la hipoxia relativa favorece la producción de hemoglobina F, tanto por efectos directos en la expresión del gen para globina como por el control del aumento de la producción de eritropoyetina.

SÍNTESIS DE HEMOGLOBINA

El contenido sanguíneo promedio normal de hemoglobina es de 16 g/100 ml en varones y 14 g/100 ml en mujeres, toda dentro de los eritrocitos. En el cuerpo de un varón de 70 kg hay cerca de 900 g de hemoglobina; cada hora se generan 0.3 g de hemoglobina y se destruyen 0.3 g (fig. 31-5). La porción hem de la molécula de hemoglobina se sintetiza a partir de glicina y succinil-coenzima A (CoA) (recuadro clínico 31-2).

CATABOLISMO DE LA HEMOGLOBINA

Cuando se destruyen los eritrocitos viejos en los macrófagos hísticos, la porción globina de la molécula de hemoglobina se separa y el hem se convierte en **biliverdina**. La enzima participante es un subtipo de la hemoxigenasa (fig. 28-4), y se forma monóxido de carbono (CO)

RECUADRO CLÍNICO 31-1

Fragilidad eritrocítica

Como otras células, los eritrocitos se encogen en soluciones con una presión osmótica mayor a la del plasma normal. En soluciones con presión osmótica menor, se hinchan, se vuelven esféricos en lugar de tener forma de disco y al final pierden su hemoglobina (**hemólisis**). La hemoglobina de los eritrocitos con hemólisis se disuelve en el plasma, que se colorea de rojo. Una solución de cloruro de sodio al 0.9% es isotónica con el plasma. Cuando la **fragilidad osmótica** es normal, los eritrocitos empiezan a sufrir hemólisis si se suspenden en solución salina al 0.5%; se produce lisis de 50% en solución salina al 0.40 a 0.42% y la lisis es completa en solución salina al 0.35%. En la **esferocitosis hereditaria** (ictericia hemolítica congénita), las células son esféricas en el plasma normal y sufren hemólisis con más facilidad que las células normales en soluciones hipotónicas de cloruro de sodio. Los esferocitos anómalos también quedan atrapados y son destruidos en el bazo, lo que significa que la esferocitosis hereditaria es una de las causas más frecuentes de **anemia hemolítica hereditaria**. La esferocitosis se genera por mutaciones en las proteínas que conforman el esqueleto de la membrana del eritrocito, las cuales, en circunstancias normales, mantienen la forma y la flexibilidad de la membrana eritrocítica, incluida la **espectrina**, la banda proteínica 3 transmembrana y la proteína fijadora **anquirina**. Los eritrocitos también pueden ser objeto de hemólisis por fármacos (sobre todo penicilina y sulfa) e infecciones. La susceptibilidad de los hematíes a la hemólisis por estos compuestos aumenta por la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), que cataliza el paso inicial en la oxidación de la glucosa por la vía del monofosfato de hexosa (véase cap. 1). Esta vía genera fosfato de dinucleótido de dihidronicotinamida adenina (NADPH), que es necesario para conservar la fragilidad normal de los eritrocitos. La deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa también inhibe la destrucción de bacterias mediante los granulocitos y predispone a infecciones graves.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Algunos casos graves de esferocitosis hereditaria se tratan por medio de esplenectomía pero conlleva algunos riesgos como septicemia. Los casos menos graves se tratan con la administración de ácido fólico como complemento alimentario, transfusiones de sangre o con ambos procedimientos. El tratamiento de otras formas de la anemia hemolítica depende de la causa básica. Algunas son de carácter autoinmunitario, y se benefician de la corticoterapia.

en el proceso. El CO quizá sea un mensajero intracelular, como el óxido nítrico (véanse caps. 2 y 3). En los seres humanos, casi toda la biliverdina se convierte en **bilirrubina** y se excreta en la bilis (véase cap. 28). El hierro de la molécula hem se reutiliza para la síntesis de hemoglobina.

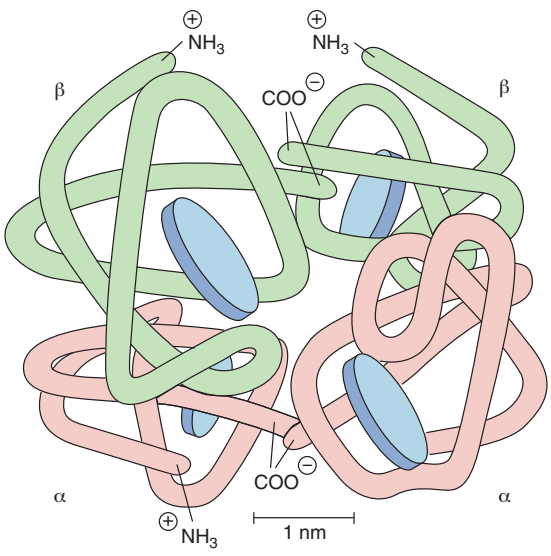


FIGURA 31-6 Esquema de una molécula de hemoglobina A, donde se muestran las cuatro subunidades. Hay dos cadenas polipeptídicas α y dos β, cada una con una fracción hem. Estas fracciones están representadas por los discos. (Reproducido con autorización de Harper HA *et al.*: *Physiologische Chemie*. Springer, 1975.)

La exposición de la piel a la luz blanca convierte la bilirrubina en lumirribina, cuya vida media es más corta que la de la bilirrubina. La **fototerapia** (exposición a la luz) es valiosa en el tratamiento de los lactantes con ictericia consecutiva a hemólisis. El hierro es esencial para la síntesis de hemoglobina; si el organismo pierde sangre y no se corrige la deficiencia de hierro, se genera **anemia ferropriva**.

TIPOS SANGUÍNEOS

Las membranas de los eritrocitos humanos contienen diversos **antígenos de grupo sanguíneo**, también llamados **aglutinógenos**. Los más importantes y mejor conocidos son los antígenos A y B, pero hay muchos más.

SISTEMA ABO

Los antígenos A y B se heredan como dominantes mendelianos y las personas se clasifican en cuatro **tipos sanguíneos** principales con base en ellos. Los individuos con tipo A tienen el antígeno A; aquellos con tipo B, el antígeno B; los de tipo AB poseen ambos y, el tipo O, no tiene ninguno. Los antígenos A y B son oligosacáridos complejos que difieren en su azúcar terminal. Un gen *H* codifica una fucosatransferasa que agrega una fucosa terminal, que forma el antígeno H, casi siempre presente en personas de todos los tipos sanguíneos (fig. 31-9). Los sujetos con tipo A también expresan una segunda transferasa que cataliza la colocación de una *N*-acetilgalactosamina terminal en el antígeno H, mientras los individuos con tipo B expresan una transferasa que coloca una galactosa terminal. Las personas

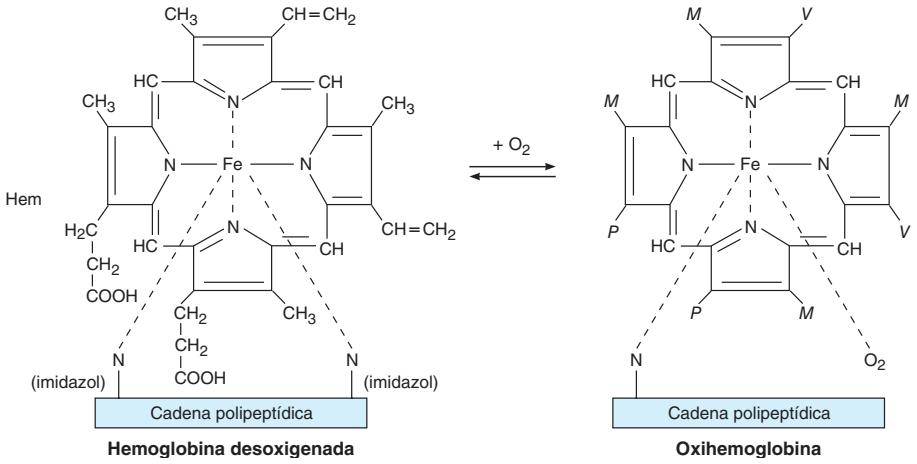


FIGURA 31-7 **Reacción de hem con el oxígeno.** Las abreviaturas *M*, *V* y *P* se refieren a los grupos mostrados en la molécula a la izquierda.

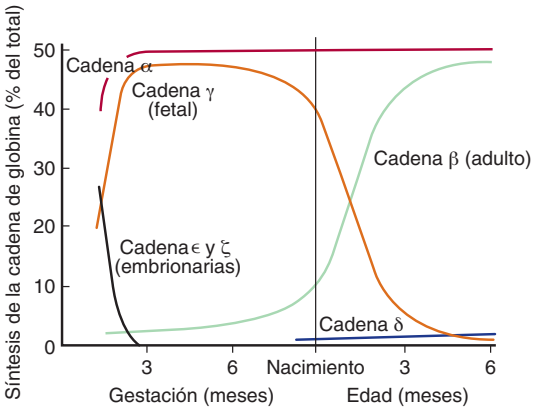


FIGURA 31-8 **Desarrollo de las cadenas de hemoglobina humana.** La gráfica indica la rapidez normal de síntesis de las cadenas de hemoglobina en el feto y la forma en que cambian después del nacimiento.

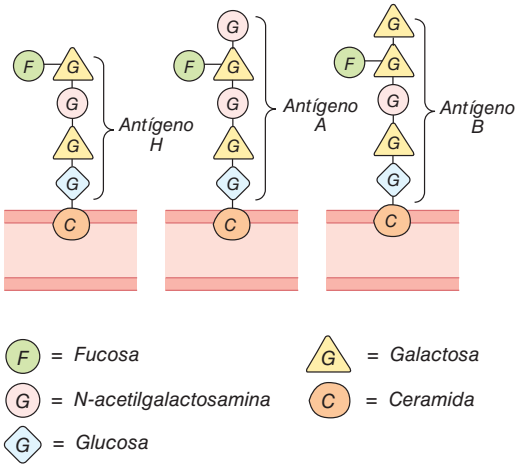


FIGURA 31-9 **Antígenos del sistema ABO en la superficie de los eritrocitos.**

con tipo AB muestran ambas transferasas; aquéllas con tipo O, carecen de ambas, por lo que persiste el tipo H.

Los anticuerpos contra los aglutinógenos de los eritrocitos se llaman **aglutininas**. Con frecuencia, hay antígenos similares a A y B en las bacterias intestinales y tal vez también en alimentos a los cuales se exponen los recién nacidos. Por tanto, los lactantes pronto desarrollan anticuerpos contra los antígenos que no están presentes en sus propias células. Así, las personas con tipo A generan anticuerpos anti-B; las de tipo B, anticuerpos anti-A; los sujetos con tipo O, ambos anticuerpos y, quienes tienen sangre tipo AB, no desarrollan ninguno **(cuadro 31-3)**. Cuando el plasma de una persona tipo A se mezcla con eritrocitos tipo B, los anticuerpos anti-B hacen que los eritrocitos tipo B se aglomeren (aglutinen), como se muestra en la **figura 31-10**. Las otras reacciones de aglutinación originadas por el plasma y los eritrocitos incompatibles se resumen en el cuadro 31-3. La **tipificación sanguínea** se realiza mediante la mezcla en un portaobjetos de los eritrocitos del individuo con antisueros que contienen las diversas aglutininas, y se observa si hay aglutinación.

REACCIONES A LA TRANSFUSIÓN

Cuando un individuo recibe una transfusión sanguínea de un tipo incompatible con el suyo, o sea que posee aglutininas contra los eritrocitos que recibe, se producen peligrosas **reacciones hemolíticas**

CUADRO 31-3 **Resumen del sistema ABO**

Tipo sanguíneo	Aglutininas en plasma	Frecuencia en Estados Unidos (%)	El plasma aglutina eritrocitos de tipo:
O	Anti-A, anti-B	45	A, B, AB
A	Anti-B	41	B, AB
B	Anti-A	10	A, AB
AB	Ninguna	4	Ninguno

RECUADRO CLÍNICO 31-2

Anomalías en la producción de hemoglobina

Hay dos tipos principales de trastornos hereditarios de la hemoglobina en los seres humanos; las **hemoglobinopatías**, en las cuales se producen cadenas polipeptídicas de globina alteradas y, las **talasemias**, así como los trastornos relacionados, en los cuales las cadenas tienen estructura normal, pero se generan en cantidades disminuidas o nulas por anomalías en la porción reguladora de los genes para globina. Los genes mutantes que causan la síntesis de hemoglobina anormal son muy frecuentes; se han descrito más de 1 000 hemoglobinas anómalas en seres humanos. En uno de los ejemplos más frecuentes, la hemoglobina S, las cadenas α son normales, pero en las cadenas β se sustituye un residuo de ácido glutámico por valina, que ocasiona **anemia de células falciformes (drepanocítica)** (cuadro 31-4). Cuando el gen alterado heredado de uno de los padres dicta la formación de una hemoglobina anormal (o sea, cuando el individuo es heterocigoto), la mitad de la hemoglobina circulante es anómala y la otra mitad es normal. Si se heredan genes alterados idénticos de ambos padres, el sujeto es homocigoto y toda la hemoglobina es anormal. En teoría, es posible heredar dos hemoglobinas alteradas distintas, una del padre y otra de la madre. Los estudios de herencia y la distribución geográfica de las hemoglobinas anómalas hicieron posible, en algunos casos, decidir el gen mutante que la originó y establecer cuánto tiempo antes ocurrió la mutación. En general, las mutaciones dañinas tienden a extinguirse, pero los genes mutantes que confieren rasgos con valor de supervivencia persisten y se diseminan en la población. Muchas de las hemoglobinas anormales son innocuas; no obstante, algunas tienen equilibrio alterado del oxígeno, mientras otras causan anemia. Por ejemplo, la hemoglobina S se polimeriza con presiones bajas de oxígeno y esto hace que los eritrocitos adquieran forma de media luna, sufran hemólisis y formen agregados que bloquean los vasos sanguíneos. El de las células falciformes es un ejemplo de gen que ha persistido y se ha diseminado en la población debido a su efecto beneficioso cuando se encuentra en forma heterocigótica. Dicho gen se originó en África y confiere resistencia a un tipo de paludismo. En algunas partes de África, 40% de la población es heterocigótica para la hemoglobina S. Existe una prevalencia correspondiente de 10% entre la población de raza negra en Estados Unidos.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La hemoglobina F disminuye la polimerización de la hemoglobina S desoxigenada y la hidroxiurea estimula la producción de hemoglobina F en niños y adultos. Está probado que es un agente valioso para el tratamiento de la drepanocitosis. En personas con enfermedad drepanocítica grave se obtiene algún beneficio con el trasplante de médula ósea y también ha sido útil la administración de antibióticos con fin profiláctico. Las talasemias clínicamente importantes causan anemia grave y obligan a menudo a la práctica repetida de transfusiones de sangre; pero conllevan el riesgo de sobrecarga de hierro y habrá que acompañarse de la administración de fármacos que quelan el hierro. También está en fase de exploración el trasplante de médula ósea para tratar las talasemias.

a la transfusión. El plasma de la transfusión casi siempre se diluye en el del receptor, lo cual por lo común no causa aglutinación, incluso si el título de aglutininas contra las células del receptor es alto. Sin embargo, cuando el plasma del receptor tiene aglutininas contra los eritrocitos del donador, las células se aglutinan y sufren hemólisis. La hemoglobina libre sale al plasma. La gravedad de la reacción a la transfusión resultante varía desde un aumento menor asintomático en la concentración de bilirrubina plasmática, hasta ictericia grave con daño tubular renal que conduce a anuria y muerte.

En el cuadro 31-3 se resumen las incompatibilidades en el sistema ABO de grupos sanguíneos. Las personas con tipo AB son "receptores universales" porque no tienen aglutininas circulantes y pueden recibir sangre de cualquier tipo sin generar una reacción por incompatibilidad ABO. Los individuos tipo ABO son "donadores universales" porque carecen de antígenos A y B; por ello, la sangre tipo O puede proporcionarse a cualquier persona sin producir una reacción a la transfusión. Sin embargo, esto no significa que la sangre deba transfundirse alguna vez sin llevar a cabo pruebas cruzadas, salvo en las urgencias más extremas, ya que siempre existe la posibilidad de reacciones o sensibilización por incompatibilidad en sistemas distintos al ABO. En la prueba cruzada, los eritrocitos del donador se mezclan con el plasma del receptor en un portaobjetos y se revisa si ocurre aglutinación. Es recomendable verificar también la acción del plasma del donador en las células del receptor, aunque como se indicó antes, esto pocas veces es motivo de problemas.

Un procedimiento que se ha popularizado en fecha reciente es la extracción de la propia sangre del paciente mucho antes de una operación electiva, para luego, en caso necesario, transfundir de nuevo esta sangre (**transfusión autóloga**) durante el procedimiento. Con la administración de hierro, es posible extraer 1 000 a 1 500 ml en un periodo de tres semanas. La popularidad de almacenar la propia sangre se debe sobre todo al temor a la transmisión de enfermedades infecciosas por la transfusión heteróloga, pero por supuesto otra ventaja es la eliminación del riesgo de las reacciones a la transfusión.

HERENCIA DE LOS ANTÍGENOS A Y B

Los antígenos A y B se heredan como alelomorfos mendelianos, A y B son dominantes. Por ejemplo, una persona con sangre tipo B puede haber heredado un antígeno B de cada uno de los padres o un antígeno B de uno y el rasgo O del otro; por ende, un sujeto con **fenotipo** B tal vez posea **genotipo** BB (**homocigótico**) o BO (**heterocigótico**).

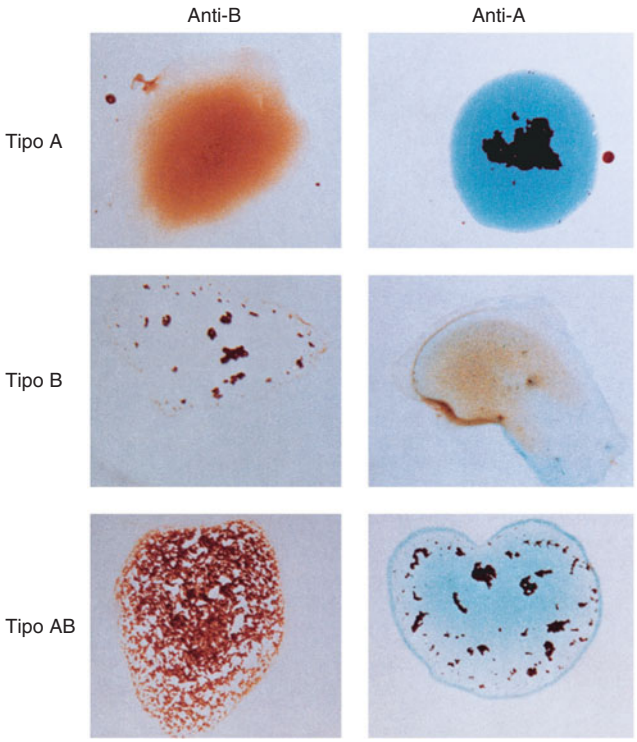


FIGURA 31-10 **Aglutinación de eritrocitos en plasma incompatible.**

Cuando se conocen los tipos sanguíneos de los padres, pueden señalarse los genotipos posibles de sus hijos. Si ambos progenitores son tipo B, quizá tengan hijos con genotipo BB (antígeno B de ambos padres), BO (antígeno B de uno de los progenitores, O del otro padre heterocigótico) u OO (rasgo O de ambos padres, los dos heterocigóticos). Cuando se conocen los tipos sanguíneos de la madre y el hijo, la tipificación permite demostrar que un sujeto no puede ser el padre, aunque es imposible comprobar que él lo sea. El valor predictivo aumenta si la tipificación sanguínea de las partes concernientes incluye identificación de otros antígenos aparte de los aglutinógenos ABO. Con el uso de la huella de ácido desoxirribonucleico (DNA) (véase cap. 1), la tasa de exclusión de paternidad se eleva hasta cerca de cien por ciento.

OTROS AGLUTINÓGENOS

Además del sistema de antígenos ABO, en los eritrocitos humanos, hay sistemas como Rh, MNS, Lutheran, Kell, Kidd y muchos otros. Se conocen cerca de 500 mil millones de fenotipos para grupo sanguíneo y, como no hay duda de la existencia de antígenos no descubiertos, se calcula que el número de fenotipos en realidad es una cifra cercana al nivel de billones.

El número de grupos sanguíneos en animales es tan grande como en seres humanos. Una pregunta interesante es por qué se desarrolló y ha persistido este grado de polimorfismo a lo largo de la evolución. Algunas enfermedades son más frecuentes en personas con un tipo sanguíneo que otro, pero las diferencias no son grandes. Por tanto, se desconoce el significado de un código de reconocimiento de esta complejidad.

GRUPO RH

Además de los antígenos ABO, los del sistema Rh son los de mayor importancia clínica. El factor Rh, nombrado por el mono *Rhesus*, porque se estudió por primera vez en la sangre de este animal, es un sistema compuesto sobre todo por los antígenos C, D y E, aunque en realidad contiene muchos más. A diferencia de los antígenos ABO, el sistema no se ha detectado en elementos distintos a los eritrocitos. D es, por mucho, el componente más antigénico y el término Rh-positivo como se usa, significa que el individuo tiene aglutinógeno D. La proteína D no está glucosilada y su función se desconoce. El

CUADRO 31-4 **Composición parcial de aminoácidos de la cadena β humana normal y algunas hemoglobinas con cadenas β anormales[a]**

	Posiciones en la cadena polipeptídica de hemoglobina						
Hemoglobina	**123**	**67**	**26**	**63**	**67**	**121**	**146**
A (normal)	Val-His-Leu	Glu-Glu	Glu	His	Val	Glu	His
S (drepanocitos)		Val					
C		Lys					
$G_{San\ José}$		Gly					
E			Lys				
$M_{Sakatoon}$				Tyr			
$M_{Milwaukee}$					Glu		
O_{Arabia}						Lys	

[a]Otras hemoglobinas tienen cadenas α anormales. Las hemoglobinas anormales con similitud electroforética, pero con diferencias ligeras en la composición se expresan con la misma letra y un subíndice que indica la ubicación geográfica en la que se descubrieron; por eso $M_{Sakatoon}$ y $M_{Milwaukee}$.

sujeto Rh-negativo no posee antígeno D y desarrolla la aglutinina anti-D cuando se le inyectan células D-positivas. El suero Rh para tipificación utilizado en las pruebas sanguíneas es suero anti-D. Ochenta y cinco por ciento de los caucásicos es D-positivo y 15% es D-negativo; más de 99% de los asiáticos es D-positivo. A diferencia de los anticuerpos del sistema ABO, los anticuerpos anti-D no se generan sin la exposición de un individuo D-negativo a los eritrocitos D-positivos por transfusión o entrada de sangre fetal a la circulación materna. Sin embargo, las personas D-negativas que recibieron una transfusión de sangre D-positiva (incluso años antes) pueden presentar títulos anti-D apreciables y, por tanto, quizá generen reacciones a la transfusión cuando reciben de nuevo sangre D-positiva.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO

Otra complicación por incompatibilidad Rh surge cuando una madre Rh-negativa porta un feto Rh-positivo. Pequeñas cantidades de sangre fetal se escapan a la circulación materna al momento del parto y algunas mujeres manifiestan títulos significativos de aglutininas anti-D durante el puerperio. En el siguiente embarazo, las aglutininas de la madre cruzan la placenta hasta el feto. Además, hay algunos casos de hemorragia maternofetal durante el embarazo y la sensibilización tal vez ocurra durante la gestación. En cualquier caso, cuando las aglutininas anti-Rh cruzan la placenta hasta el feto Rh-positivo, pueden causar hemólisis y varias modalidades de **enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal)**. Si la hemólisis en el feto es grave, este puede morir dentro del útero, o desarrollar anemia, ictericia grave y edema (**hidropesía fetal**). También es posible que ocurra **kernícterus**, un síndrome neurológico en el cual la bilirrubina no conjugada se deposita en los ganglios basales, sobre todo si el parto se complica por un periodo de hipoxia. La bilirrubina rara vez penetra al cerebro en los adultos, pero sí lo hace en los lactantes con eritroblastosis, tal vez en parte porque la barrera hematoencefálica es más permeable en la lactancia. Sin embargo, las razones principales del aumento importante de la concentración de bilirrubina no conjugada en este trastorno son que la producción se incrementa, pero el sistema para conjugar la bilirrubina aún no madura.

Cerca de 50% de los individuos Rh-negativos está sensibilizado (producen títulos anti-Rh) por transfusión de sangre Rh-positiva. Como la sensibilización de madres Rh-negativas al llevar un feto Rh-positivo casi siempre ocurre en el parto, por lo general el primer hijo es sano. Sin embargo, la enfermedad hemolítica ocurre en casi 17% de los fetos Rh-positivos hijos de madres Rh negativas que ya estuvieron embarazadas una o más veces con fetos Rh-positivos. Por fortuna, casi siempre es posible impedir la sensibilización la primera vez con la administración de una dosis única de anticuerpos anti-Rh en forma de inmunoglobulina Rh en el puerperio. Esta inmunización pasiva no daña a la madre y está demostrado que evita la formación activa de anticuerpos en la madre. En las clínicas obstétricas, la institución de este tratamiento como medida habitual a las mujeres Rh-negativas que parieron un lactante Rh-positivo, ha reducido la incidencia general de enfermedad hemolítica en más de 90%. Además, ya es posible la tipificación del Rh fetal con material obtenido por amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas y el tratamiento con una pequeña dosis de suero inmune Rh evita la sensibilización durante el embarazo.

PLASMA

La porción líquida de la sangre, el **plasma**, es una solución notable que contiene una cantidad inmensa de iones, moléculas inorgánicas y moléculas orgánicas que transitan a varias partes del cuerpo o ayudan al transporte de otras sustancias. El volumen plasmático normal es de casi 5% del peso corporal, alrededor de 3 500 ml en un varón de 70 kg. El plasma se coagula cuando reposa, solo permanece líquido si se agrega un anticoagulante. Si se permite que la sangre entera coagule y se retira el coágulo, el líquido restante se llama **suero**. Este último posee la misma composición que el plasma, excepto por la eliminación del fibrinógeno y los factores de coagulación II, V y VIII **(cuadro 31-5)**, y porque tiene mayor contenido de serotonina a causa de la desintegración de plaquetas durante la coagulación.

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Las proteínas plasmáticas consisten de fracciones de **albúmina, globulina** y **fibrinógeno**. La mayoría de las paredes capilares es im-

CUADRO 31-5 Sistema para nombrar factores de coagulación sanguínea

Factor[a]	Nombres
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina
IV	Calcio
V	Proacelerina, factor lábil, globulina aceleradora
VII	Proconvertina, SPCA, factor estable
VIII	Factor antihemofílico (AHF), factor antihemofílico A, globulina antihemofílica (AHG)
IX	Componente tromboplástico del plasma (PTC), factor Christmas, factor antihemofílico B
X	Factor Stuart-Prower
XI	Antecedente de tromboplastina en plasma (PTA), factor antihemofílico C
XII	Factor Hageman, factor vidrio
XIII	Factor estabilizador de la fibrina, factor Laki-Lorand
HMW-K	Cininógeno de alto peso molecular, factor Fitzgerald
Pre-Ka	Precalicreína, factor Fletcher
Ka	Calicreína
PL	Fosfolípido plaquetario

[a]El factor VI no es una entidad separada y ya no se considera. SPCA, acelerador de la conversión de la protrombina en suero.

permeable a las proteínas del plasma; por ello, ejercen una fuerza osmótica cercana a 25 mmHg a través de la pared capilar (**presión oncótica;** cap. 1), la cual atrae agua hacia la sangre. Las proteínas plasmáticas generan 15% de la propiedad amortiguadora de proteínas en la sangre (incluyendo hemoglobina; véase cap. 39) por la ionización débil de sus grupos sustitutivos COOH y NH_2. En el pH plasmático normal de 7.40, la mayoría de las proteínas se encuentra en su forma aniónica (véase cap. 1). Algunas proteínas plasmáticas tienen funciones específicas (p. ej., anticuerpos y proteínas participantes en la coagulación sanguínea), en tanto otras funcionan como portadoras de varias hormonas, otros solutos y fármacos.

ORIGEN DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Los anticuerpos circulantes se producen en los linfocitos. La mayor parte de las otras proteínas plasmáticas se sintetiza en el hígado. Estas proteínas y sus funciones principales se muestran en el **cuadro 31-6**.

Los datos sobre el recambio de albúmina muestran que su síntesis tiene una función importante en la preservación de las concentraciones normales. En seres humanos adultos normales, la concentración plasmática de albúmina es de 3.5 a 5.0 g/100 ml y la reserva total de albúmina intercambiable corresponde a 4.0 a 5.0 g/

CUADRO 31-6 Algunas de las proteínas sintetizadas por el hígado: actividades fisiológicas y propiedades

Nombre	Función principal	Características de fijación	Concentración en suero o plasma
Albúmina	Proteína transportadora; regulador osmótico	Hormonas, aminoácidos, esteroides, vitaminas, ácidos grasos	4 500-5 000 mg/100 ml
Orsomucoide	Incierta, tal vez participe en la inflamación		Trazas, aumenta en inflamación
Antiproteasa α_1	Inhibidora de tripsina y en general de proteasa	Proteasas en suero y secreciones hísticas	1.3-1.4 mg/100 ml
Fetoproteína α	Regulación osmótica, proteína fijadora y transportadora[a]	Hormonas, aminoácidos	Componente normal de sangre fetal
Macroglobulina α_2	Inhibidora de endoproteasas séricas	Proteasas	150-420 mg/100 ml
Antitrombina III	Inhibidora de proteasa del sistema intrínseco de coagulación	Unión 1:1 con proteasas	17-30 mg/100 ml
Ceruloplasmina	Transporte de cobre	Seis átomos de cobre/mol	15-60 mg/100 ml
Proteína C reactiva	Incierta, participa en la inflamación hística	Complemento C1q	<1 mg/100 ml; se eleva en inflamación
Fibrinógeno	Precursor de fibrina en la hemostasia		200-450 mg/100 ml
Haptoglobina	Fijadora, transporte de hemoglobina libre	Unión 1:1 con hemoglobina	40-180 mg/100 ml
Hemopexina	Se une con porfirinas, sobre todo con hem para su reciclado	1:1 con hem	50-100 mg/100 ml
Transferrina	Transporte de hierro	Dos átomos de hierro/mol	3.0-6.5 mg/100 ml
Apolipoproteína B	Ensamblado de partículas de lipoproteína	Portadora de lípidos	
Angiotensinógeno	Precursor del péptido presor angiotensina II		
Proteínas, factores de coagulación II, VII, IX, X	Coagulación sanguínea		20 mg/100 ml
Antitrombina C, proteína C	Inhibición de coagulación sanguínea		
Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I	Mediador de efectos anabólicos de la hormona del crecimiento	Receptor IGF-I	
Globulina transportadora de hormonas esteroides	Proteína transportadora de esteroides en sangre	Hormonas esteroides	3.3 mg/100 ml
Globulina transportadora de tiroxina	Proteína transportadora de hormona tiroidea en sangre	Hormonas tiroideas	1.5 mg/100 ml
Transtirretina (prealbúmina de unión tiroidea)	Proteína transportadora de hormona tiroidea en sangre	Hormonas tiroideas	25 mg/100 ml

[a]La función de la fetoproteína α es incierta, pero por su homología estructural con la albúmina, a menudo se le asignan estas funciones.

kg de peso corporal; 38 a 45% de esta albúmina es intravascular y gran parte del resto está en la piel. Cada día se desintegra entre 6 y 10% de la reserva intercambiable y la albúmina destruida se repone con la síntesis hepática de 200 a 400 mg/kg/día. Quizá la albúmina se traslade a zonas extravasculares mediante transporte vesicular a través de las paredes de los capilares (véase cap. 2). La síntesis de albúmina se regula de manera cuidadosa. Disminuye durante el ayuno y aumenta en trastornos, como la nefrosis, en la que se pierde una cantidad excesiva de esta proteína.

HIPOPROTEINEMIA

Las concentraciones de las proteínas plasmáticas se conservan durante la inanición, hasta que las reservas proteínicas del organismo están muy mermadas. Sin embargo, en la inanición prolongada y en síndromes con malabsorción a causa de enfermedades intestinales, las cifras de proteínas plasmáticas son bajas (**hipoproteinemia**). También se encuentran reducidas en la enfermedad hepática, ya que la síntesis hepática de proteínas disminuye y, en la nefrosis, porque se pierden grandes cantidades de albúmina en la orina. La disminución de la presión oncótica del plasma permite la aparición de edema. Casi nunca hay ausencia congénita de una u otra proteína plasmática. Un ejemplo de deficiencia congénita de proteína es la modalidad congénita de la **afibrinogenemia**, caracterizada por coagulación sanguínea alterada.

HEMOSTASIA

La **hemostasia** es el proceso por el cual se forman coágulos en las paredes de los vasos sanguíneos dañados que impide la pérdida de sangre mientras esta se mantenga en estado líquido dentro del sistema vascular. Un conjunto de mecanismos sistémicos complejos interrelacionados opera para conservar el equilibrio entre la coagulación y la anticoagulación.

RESPUESTA A LA LESIÓN

Cuando un vaso sanguíneo pequeño se corta o daña, la lesión inicia una serie de fenómenos (fig. 31-11) que conducen a la formación de un coágulo. Este sella la región dañada e impide la pérdida adicional de sangre. El fenómeno inicial es la constricción del vaso y la formación de un **tapón hemostático** temporal de plaquetas, que inicia cuando las plaquetas se unen con la colágena y se agregan. Luego sigue la conversión del tapón en un coágulo definitivo. La constricción de una arteriola o arteria pequeña dañada tal vez sea tan intensa que se obstruya su luz, al menos por un tiempo. La vasoconstricción se debe a la serotonina y otros vasoconstrictores liberados de las plaquetas que se adhieren a las paredes de los vasos dañados.

MECANISMO DE COAGULACIÓN

La agregación reducida de plaquetas en el tapón temporal se une y se convierte en el coágulo definitivo con la **fibrina**. La formación de fibrina implica una cascada de reacciones enzimáticas y factores de coagulación numerados (cuadro 31-5). La reacción fundamental es la conversión de la proteína plasmática soluble fibrinógeno en la fibrina insoluble (fig. 31-12). El proceso incluye la liberación de dos pares de polipéptidos de cada molécula de fibrinógeno. La porción restante, el **monómero de fibrina**, se polimeriza con otras moléculas del monómero para constituir la **fibrina**. Al principio, esta última es una malla laxa de hebras entrelazadas. Mediante la formación de enlaces cruzados covalentes, se convierte en un agregado apretado (estabilización). Esta última reacción se cataliza por el factor XIII activado y requiere calcio.

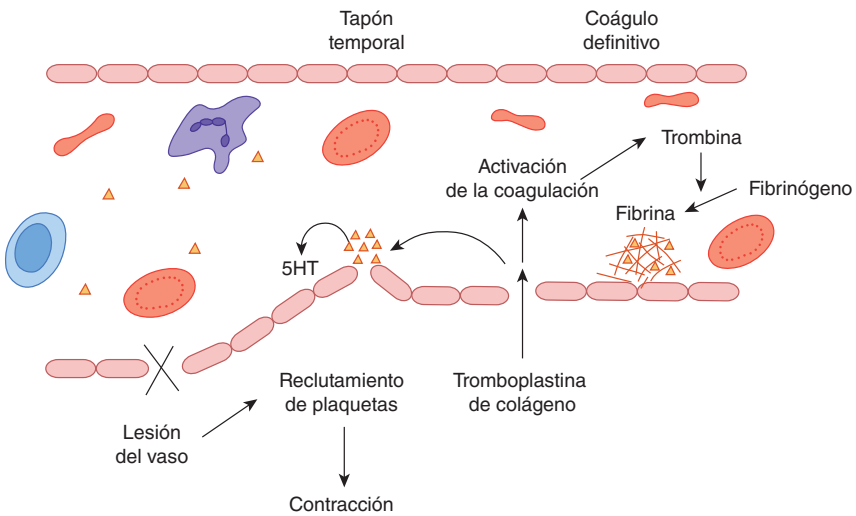


FIGURA 31-11 **Resumen de reacciones que intervienen en la hemostasia.** La lesión de un vaso sanguíneo deja al descubierto la colágena y la tromboplastina, y con ello comienza el reclutamiento de plaquetas en el sitio lesionado para formar un "tapón" temporal. Las plaquetas liberan 5-hidroxitriptamina, entre otros factores, la cual induce la contracción de músculos lisos y la vasoconstricción. La activación de la cascada de coagulación en reacción al colágeno y la tromboplastina excita a la trombina que transforma el fibrinógeno circulante en monómeros de fibrina, y estos últimos se polimerizan, establecen enlaces cruzados y se acumulan con las plaquetas en el sitio lesionado para formar el tapón o coágulo definitivo.

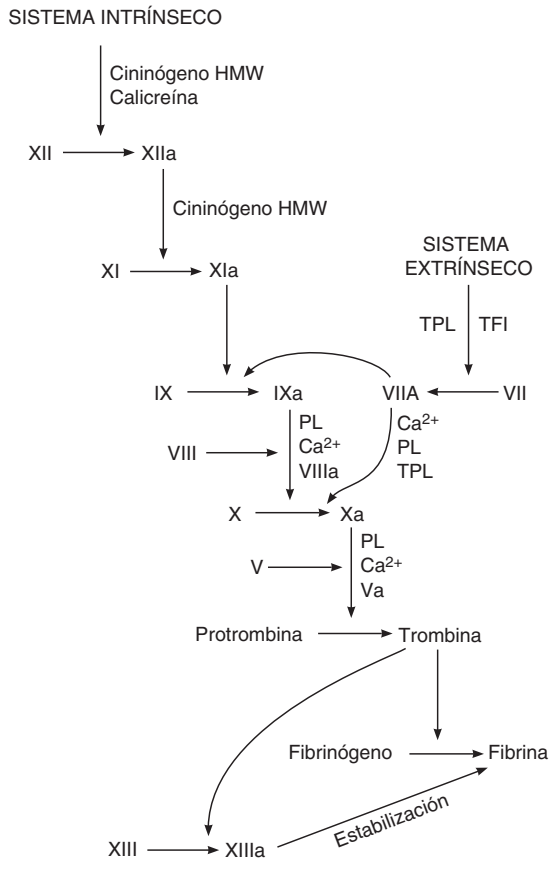


FIGURA 31-12 Mecanismo de coagulación. a, indica la forma activa del factor de coagulación; TPL, tromboplastina hística; TFI, inhibidor de la vía del factor hístico. Para otras abreviaturas, véase el cuadro 31-5.

La conversión de fibrinógeno en fibrina es catalizada por la trombina. Esta es una proteasa de serina formada a partir de su precursor circulante, la protrombina, por acción del factor X activado. Tiene acciones adicionales, como la activación de plaquetas, células endoteliales y leucocitos mediante receptores conocidos como activados por proteinasa, que se hallan acoplados con proteína G.

El factor X se activa gracias a uno de dos sistemas, conocidos como intrínseco y extrínseco (fig. 31-12). La reacción inicial en el **sistema intrínseco** es la conversión del factor XII inactivo en factor XII activo (XIIa). Esta activación, catalizada por el cininógeno de alto peso molecular y la calicreína (véase cap. 32), puede producirse *in vitro* si se expone la sangre al vidrio o, *in vivo,* a causa de las fibras de colágena subyacentes al endotelio. Luego, el factor XIIa activa al factor XI, y el factor XI hace lo propio con el IX. El factor IXa forma un complejo con el factor VIIIa, que se estimula cuando se separa del factor de von Willebrand. El complejo de IXa y VIIIa activa al factor X. Los fosfolípidos de las plaquetas (PL) agregadas y el calcio son necesarios para la activación completa del factor X. El **sistema extrínseco** es accionado por la liberación de tromboplastina hística, una mezcla de proteína y fosfolípido que activa al factor VII. La tromboplastina hística y el factor VII estimulan los factores IX y X. En presencia de plaquetas, calcio y factor V, el factor X activado cataliza la conversión de protrombina en trombina. La vía extrínseca se inhabilita por un **inhibidor de la vía del factor hístico** que forma una estructura cuaternaria con la tromboplastina (TPL) hística, el factor VIIa y el factor X activado.

MECANISMOS DE ANTICOAGULACIÓN

In vivo, la tendencia de la sangre a coagularse está equilibrada por reacciones que impiden esto dentro de los vasos sanguíneos, las cuales desintegran cualquier coágulo que se forme o ambas acciones. Tales reacciones incluyen la interacción entre el efecto agregante plaquetario del tromboxano A_2 y el efecto antiagregante de la prostaciclina, lo cual induce la formación de coágulos en el sitio cuando se lesiona un vaso sanguíneo, pero mantiene la luz vascular libre de dichos coágulos (véanse cap. 32 y **recuadro clínico 31-3**).

La **antitrombina III** es un inhibidor de la proteasa circulante que se une con proteasas de serina en el sistema de coagulación, lo cual bloquea su actividad como factores de coagulación. Esta unión se facilita por la **heparina**, un anticoagulante natural que es una mezcla de polisacáridos sulfatados con peso molecular promedio entre 15 000 y 18 000. Los factores de coagulación inhibidos son las formas activas de los factores IX, X, XI y XII.

El endotelio de los vasos sanguíneos también posee una función activa para evitar la extensión de los coágulos. Todas las células endoteliales, salvo las de la microcirculación cerebral, tienen **trombomodulina** en su superficie, una proteína que se une con trombina. En la sangre circulante, esta última es un procoagulante que estimula los factores V y VIII, pero cuando se une con trombomodulina, se convierte en anticoagulante, ya que el complejo trombomodulina-trombina activa la proteína C **(fig. 31-13)**. La proteína C activada, junto con su cofactor la proteína S, desactiva los factores V y VIII, y hace lo mismo con un inhibidor del activador hístico del plasminógeno, lo cual aumenta la formación de plasmina.

La **plasmina (fibrinolisina)** es el componente activo del **sistema del plasminógeno (fibrinolítico)** (fig. 31-13). Esta enzima destruye la fibrina y el fibrinógeno, con generación de productos de desintegración del fibrinógeno (FDP), los cuales inhiben a la trombina. La plasmina se forma a partir de su precursor inactivo, plasminógeno, por acción de la trombina y el **activador hístico del plasminógeno (t-PA)**. El plasminógeno es convertido en plasmina activa cuando el t-PA hidroliza el enlace entre Arg 560, y Val 561 también es activado por el **activador de plasminógeno del tipo de la urocinasa** (**u-PA**). Si se realiza bloqueo génico para t-PA o para u-PA en ratones, ocurre cierto depósito de fibrina y la lisis del coágulo se torna más lenta. Sin embargo, cuando se suprimen ambos, hay un extenso depósito espontáneo de fibrina.

Los receptores para plasminógeno están situados en la superficie de muchos tipos celulares distintos y son abundantes en las células endoteliales. Cuando el plasminógeno se une a sus receptores, se activa; por ello, las paredes vasculares intactas tienen un mecanismo que desalienta la formación de coágulos.

Hoy en día, el activador hístico del plasminógeno se produce con técnicas de DNA recombinante para uso clínico en el infarto miocárdico y la apoplejía. La estreptocinasa, una enzima bacteriana, también posee efecto fibrinolítico y se utiliza en el tratamiento del infarto de miocardio temprano (véase cap. 33).

RECUADRO CLÍNICO 31-3

Anomalías en la hemostasia

Además de las alteraciones en la coagulación por trastornos plaquetarios, las enfermedades hemorrágicas pueden producirse por deficiencias selectivas en la mayoría de los factores de coagulación **(cuadro 31-7)**. La hemofilia A, que se debe a la deficiencia del factor VIII, es relativamente frecuente. De igual modo, la deficiencia del factor de von Willebrand causa un trastorno hemorrágico (enfermedad de von Willebrand) porque reduce la adhesión plaquetaria y disminuye la concentración plasmática de factor VIII. El trastorno puede ser congénito o adquirido. La molécula grande de von Willebrand se somete a división, con desactivación consecuente, por acción de la metaloproteinasa plasmática ADAM 13 en regiones vasculares, en las cuales la fuerza de cizallamiento líquida es intensa. Por último, cuando disminuye la absorción de vitamina K junto con la absorción de otras vitaminas liposolubles (véase cap. 26), las deficiencias resultantes en los factores de coagulación pueden inducir el desarrollo de una tendencia hemorrágica significativa.

La formación de coágulos dentro de los vasos sanguíneos se conoce como trombosis para distinguirla de la coagulación extravascular normal de la sangre. Las trombosis constituyen un problema médico importante. Su incidencia es muy elevada cuando el flujo sanguíneo es lento, ya que esta lentitud hace posible la acumulación de los factores de coagulación activados en lugar de eliminarse. Las trombosis también ocurren en vasos con daño de la túnica íntima por placas ateroescleróticas y en áreas dañadas del endocardio. A menudo se produce oclusión del suministro arterial a los órganos en los que se forman y en ocasiones se desprenden fragmentos de trombos (émbolos) que viajan a través del torrente sanguíneo a sitios distantes, donde dañan otros órganos. Un ejemplo es la obstrucción de la arteria pulmonar o sus ramas por trombos formados en las venas de las piernas (embolia pulmonar). La ausencia congénita de proteína C causa coagulación intravascular descontrolada y por lo general, muerte en la infancia. Si este trastorno se diagnostica y se inicia el tratamiento, desaparece la anomalía en la coagulación. La resistencia a la proteína C activada es otra causa de trombosis y este trastorno es frecuente, se debe a una mutación puntual en el gen para el factor V, que impide que la proteína C activada desactive al factor. Con menor frecuencia, las mutaciones en la proteína S y la antitrombina III incrementan la incidencia de trombosis.

La **coagulación intravascular diseminada** es otra complicación grave de la septicemia, la lesión extensa de los tejidos y otras enfermedades en las cuales se deposita fibrina en el sistema vascular; hay trombosis de muchos vasos pequeños y medianos. El aumento en el consumo de plaquetas y factores de coagulación causa hemorragia al mismo tiempo. Parece que la causa del trastorno es el aumento en la producción de trombina por el incremento en la actividad de la tromboplastina, sin la acción adecuada de la vía inhibidora del factor hístico.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La hemofilia se trata con preparados en que abunda el factor VIII elaborado a partir del plasma o en fecha reciente, factor VIII producido por técnicas de DNA recombinante. Algunas personas con la enfermedad de von Willebrand reciben desmopresina, que estimula la producción del factor VIII, en particular antes de procedimientos odontológicos o cirugías. Por otra parte, los trastornos trombóticos se tratan con anticoagulantes, como la heparina.

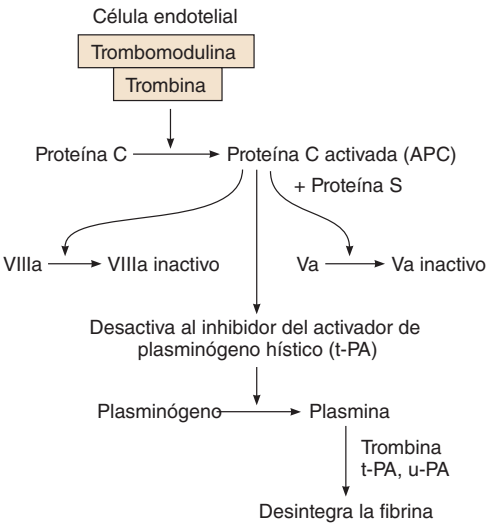


FIGURA 31-13 Sistema fibrinolítico y su regulación por la proteína C. u-PA, urocinasa tipo plasminógeo activador.

ANTICOAGULANTES

Como se indicó antes, la heparina es un anticoagulante natural que facilita la acción de la antitrombina III. Se han producido fragmentos de bajo peso molecular con un peso molecular promedio de 5 000 a partir de la heparina completa; estas heparinas se utilizan cada vez más en la clínica porque su vida media es más prolongada y tienen una respuesta anticoagulante más predecible en comparación con la de la heparina no fraccionada. La proteína muy alcalina protamina forma un complejo irreversible con la heparina y se usa en clínica para neutralizar este anticoagulante.

In vivo, una concentración plasmática de calcio lo bastante baja para interferir con la coagulación sanguínea es incompatible con la vida, pero *in vitro*, la coagulación puede obstaculizarse si se elimina el calcio de la sangre mediante la adición de sustancias, como los oxalatos, que forman sales insolubles con el calcio, o **agentes quelantes**, que se unen con Ca^{2+}. Los derivados cumarínicos, como **dicumarol** y **warfarina** también son anticoagulantes eficaces. Impiden la acción de la vitamina K, que constituye un cofactor necesario para la enzima que cataliza la conversión de residuos de ácido glutámico en residuos de ácido carboxiglutámico-γ. Seis de las

CUADRO 31-7 Ejemplos de enfermedades causadas por deficiencias de factores de coagulación

Deficiencia de factor	Síndrome clínico	Causa
I	Afibrinogenemia	Agotamiento durante el embarazo con separación prematura de placenta, también es congénita (poco común)
II	Hipoprotrombinemia (tendencia hemorrágica en hepatopatía)	Descenso en la síntesis hepática, casi siempre consecutivo a deficiencia de vitamina K
V	Parahemofilia	Congénita
VII	Hipoconvertinemia	Congénita
VIII	Hemofilia A (hemofilia clásica)	Alteración congénita por varias anomalías en el gen del cromosoma X que codifica el factor VIII; por tanto, la enfermedad se hereda como rasgo ligado al género
IX	Hemofilia B (enfermedad de Christmas)	Congénita
X	Deficiencia de factor de Stuart-Prower	Congénita
XI	Deficiencia de PTA	Congénita
XII	Rasgo Hageman	Congénito

PTA, antecedente de tromboplastina en plasma.

proteínas participantes en la coagulación requieren conversión de varios residuos de ácido glutámico en residuos de ácido carboxiglutámico-γ antes de liberarse a la circulación; por ello, las seis son dependientes de la vitamina K. Estas proteínas corresponden a los factores II (protrombina), VII, IX y X, proteína C y proteína S (véase antes).

LINFA

La linfa es el líquido hístico que entra a los vasos linfáticos. Drena en la sangre venosa a través del conducto torácico y el conducto linfático derecho. Contiene factores de coagulación y se coagula cuando se deja reposar *in vitro*. En la mayoría de las ubicaciones, también posee proteínas que cruzan las paredes capilares y regresan a la sangre a través de la linfa. No obstante, su contenido proteínico es menor que el del plasma, que contiene casi 7 g/100 ml, pero el contenido proteínico de la linfa varía según la región que drene **(cuadro 31-8)**. Las grasas insolubles en agua se absorben en el intestino hacia los linfáticos y después de una comida, la linfa del conducto torácico es lechosa por su alto contenido de grasa (véase cap. 26). Los linfocitos entran en la circulación, en especial a través de los vasos linfáticos, y existen cantidades apreciables de linfocitos en la linfa del conducto torácico.

CUADRO 31-8 Contenido aproximado de linfa en seres humanos

Fuente de linfa	Contenido proteínico (g/100 ml)
Plexo coroideo	0
Cuerpo ciliar	0
Músculo estriado	2
Piel	2
Pulmones	4
Tubo digestivo	4.1
Corazón	4.4
Hígado	6.2

Mayoría de datos obtenidos de JN Diana.

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LA CIRCULACIÓN

En esta sección, se describen primero los dos tipos principales de células que conforman los vasos sanguíneos y luego la manera en que están dispuestas en los diversos tipos de vasos que satisfacen las necesidades de la circulación.

ENDOTELIO

El endotelio se halla entre la sangre circulante y las túnicas media y adventicia de los vasos sanguíneos; las células endoteliales constituyen un órgano grande e importante. Responden a los cambios en el flujo, el estiramiento, las diversas sustancias circulantes y los mediadores inflamatorios. Secretan reguladores del crecimiento y sustancias vasoactivas (véase más adelante y cap. 32).

MÚSCULO LISO VASCULAR

El músculo liso de las paredes vasculares ha sido una de las formas más estudiadas del músculo liso visceral por su importancia en la regulación de la presión sanguínea y la hipertensión. Las membranas de las células musculares contienen varios tipos de conductos para iones potasio, calcio y cloruros. La contracción se produce sobre todo por el mecanismo de la cadena ligera de miosina descrito en el capítulo 5. Sin embargo, el músculo liso vascular también conserva las contracciones prolongadas que determinan el tono vascular. Tal vez estas contracciones se deban en parte al mecanismo de cerrojo-puente (véase cap. 5), pero quizá participen asimismo otros factores. En la **figura 31-14** se muestran algunos de los mecanismos moleculares que parecen participar en la contracción y la relajación.

Las células musculares lisas vasculares representan un ejemplo interesante de la forma en que las concentraciones altas y bajas de iones calcio en el citosol pueden tener efectos distintos, incluso opuestos (véase cap. 2). En estas células, la entrada de calcio por los conductos del mismo, activados por voltaje, genera un aumento difuso en los iones calcio citosólicos, que inicia también la liberación de dichos iones del retículo sarcoplásmico a través de receptores

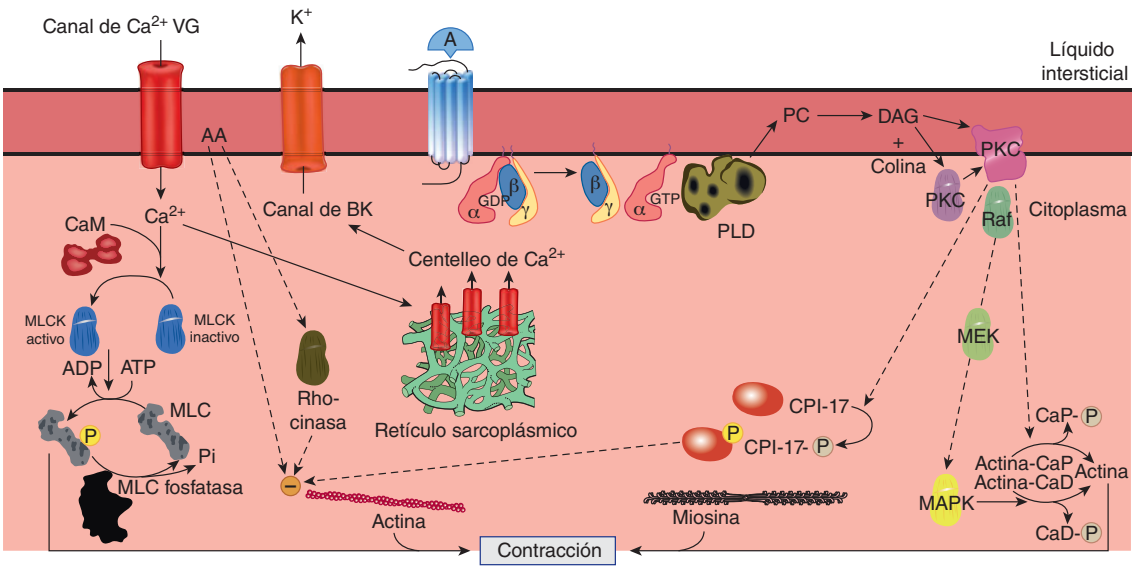


FIGURA 31-14 **Mecanismos corroborados y propuestos que intervienen en la contracción y la relajación del músculo liso de vasos.** A, Agonista; AA, ácido araquidónico; BK, conducto de K^+ activado por Ca^+; G, proteína G heterotrimérica; MLC, cadena ligera de miosina; MLCK, cinasa de la cadena ligera de miosina; PLD, fosfolipasa D; R, receptor; RR, receptores de rianodina; SR, retículo sarcoplásmico; VGCC, conducto de Ca^{2+} regulado por voltaje. En lo que toca a otras abreviaturas consúltese el capítulo 2.

para rianodina (véase cap. 5), y la concentración local elevada de calcio producida por estas centellas de iones calcio aumenta la actividad de los **conductos de potasio activados por calcio** en la membrana celular.

Estos se conocen también como *big K* o **conductos BK** porque el flujo de potasio a través de ellos es muy alto. El aumento en la entrada de potasio incrementa el potencial de membrana, que desactiva los conductos de calcio activados por voltaje y se produce relajación. El sitio de acción de las centellas de iones calcio es la subunidad β_1 del conducto BK, y los ratones en los que se bloquea esta subunidad, desarrollan aumento del tono vascular y la presión sanguínea. Por tanto, es obvio que la sensibilidad de la subunidad β_1 a las centellas de iones calcio tenga una función importante en el control del tono vascular.

ARTERIAS Y ARTERIOLAS

Las características de los diversos tipos de vasos sanguíneos se muestran en el **cuadro 31-9**. Las paredes de las arterias están formadas por una capa externa de tejido conjuntivo, la adventicia; una túnica intermedia de músculo liso, la media, y una capa interna, la íntima, constituida por el endotelio y el tejido conjuntivo subyacente **(fig. 31-15)**. Las paredes de la aorta y otras arterias de diámetro amplio muestran una cantidad relativamente grande de tejido elástico, localizado sobre todo en las láminas elásticas interna y externa. Estas se estiran durante la sístole y se contraen sobre la sangre en la diástole. Las paredes de las arteriolas presentan menos tejido elástico, pero mucho más tejido muscular liso. El músculo se encuentra inervado por fibras nerviosas noradrenérgicas, que funcionan como constrictoras y, en algunos casos, por fibras colinérgicas, que dilatan los vasos. Las arteriolas son el principal sitio de resistencia al flujo sanguíneo y los pequeños cambios en su calibre causan grandes cambios en la resistencia periférica total.

CUADRO 31-9 **Características de varios tipos de vasos sanguíneos en seres humanos**

Vaso	Diámetro de la luz	Grosor de pared	Todos los vasos de cada tipo: Área transversal aproximada (cm^2)	Todos los vasos de cada tipo: Porcentaje de volumen sanguíneo contenido[a]
Aorta	2.5 cm	2 mm	4.5	2
Arteria	0.4 cm	1 mm	20	8
Arteriola	30 µm	20 µm	400	1
Capilar	5 µm	1 µm	4 500	5
Vénula	20 µm	2 µm	4 000	
Vena	0.5 cm	0.5 mm	40	54
Vena cava	3 cm	1.5 mm	18	

[a]En los vasos sistémicos, hay 12% más en el corazón y 18% más en la circulación pulmonar.

CAPILARES

Las arteriolas se dividen en vasos más pequeños con paredes musculares, a veces llamados **metaarteriolas**; estas a su vez alimentan a los capilares **(fig. 31-16)**. En su lado proximal, las aberturas de los capilares están rodeadas por diminutos músculos lisos, los **esfínteres precapilares**. No se sabe aún si las metaarteriolas están inervadas, al parecer los esfínteres precapilares, no.

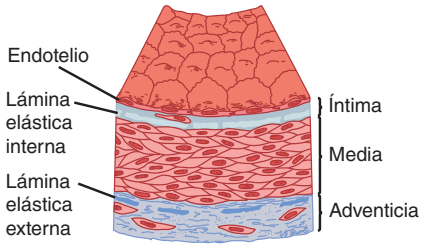


FIGURA 31-15 Estructura de una arteria muscular normal. (Reproducido con autorización a partir de Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976; Aug12;295(7):369-377.)

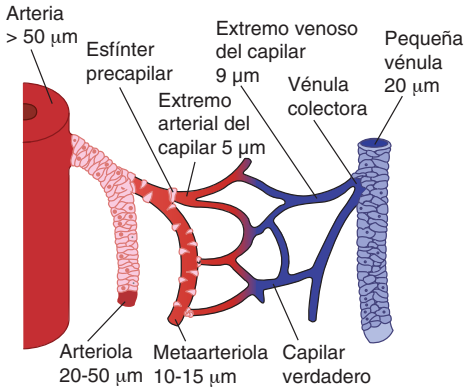


FIGURA 31-16 Microcirculación. Las arteriolas dan origen a metaarteriolas, que a su vez generan a los capilares. Estos últimos drenan las vénulas mediante vénulas colectoras cortas. Las paredes de las arterias, las arteriolas y las pequeñas vénulas contienen cantidades relativamente grandes de músculo liso. Son células musculares lisas dispersas en las paredes de las metaarteriolas y las aberturas de los capilares están flanqueadas por esfínteres precapilares musculares. También se muestran los diámetros de los diversos vasos. (Por cortesía de JN Diana.)

Sin embargo, está claro que responden a sustancias vasoconstrictoras locales o circulantes. Los capilares miden cerca de 5 μm de diámetro en el extremo arterial y 9 μm en el extremo venoso. Cuando los esfínteres se dilatan, el diámetro de los capilares es apenas suficiente para permitir que los eritrocitos penetren "en fila india" (uno por vez). Conforme pasan por los capilares, los eritrocitos adquieren forma de dedal o paracaídas, el flujo empuja el centro más que los bordes. Parece que esta configuración se debe solo a la presión en el centro del vaso, ya sea que los bordes del eritrocito estén o no en contacto con las paredes capilares.

El área total de todas las paredes capilares del cuerpo es > 6 300 m^2 en el adulto. Las paredes que miden 1 μm de grosor, están formadas por una sola capa de células endoteliales. La estructura de las paredes varía de un órgano a otro. En muchos lechos capilares, incluidos los de los músculos esquelético, cardiaco y liso, las uniones entre las células endoteliales **(fig. 31-17)** permiten el paso de moléculas de hasta 10 nm de diámetro. También parece que el plasma y sus proteínas disueltas son captadas por endocitosis, transportadas a través de las células endoteliales y descargadas por exocitosis (**transporte vesicular;** véase cap. 2). Sin embargo, este proceso puede explicar solo una pequeña parte del transporte a través del endotelio. En el cerebro, los capilares se parecen a los del músculo, pero las uniones entre las células endoteliales son más herméticas y el transporte a través de ellas se limita sobre todo a las moléculas pequeñas (aunque los trastornos pueden abrir tales uniones). En la mayoría de las glándulas endocrinas, las vellosidades intestinales y partes de los riñones, el citoplasma de las células endoteliales se atenúa para formar brechas llamadas **fenestraciones**. Estas tienen un diámetro de 20-100 nm y se pueden abrir para que entren moléculas de mayor tamaño, aunque es posible que disminuya de manera significativa su permeabilidad en circunstancias normales, por una gruesa capa del glucocalix endotelial. Sin embargo, existe una excepción en el hígado, donde los capilares sinusoidales son en extremo porosos, el endotelio es discontinuo y hay brechas entre las células endoteliales que no se cierran con membranas (fig. 28-2).

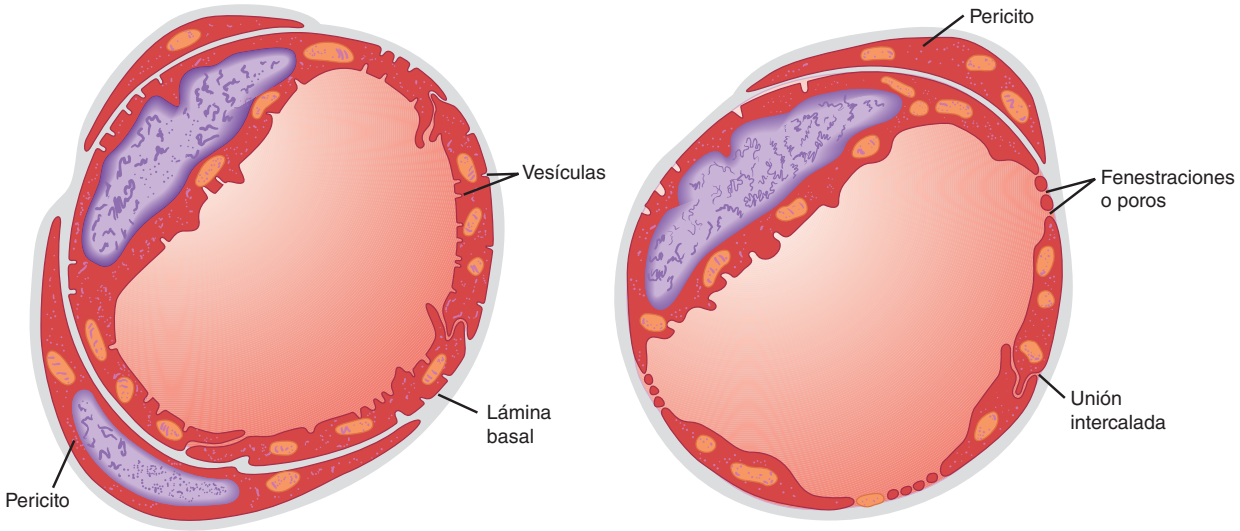


FIGURA 31-17 Cortes transversales de capilares. Izquierda: tipo de capilar que se encuentra en el músculo. **Derecha:** tipo fenestrado de capilar. (Reproducido con autorización de Orbison JL and D Smith, editors: *Peripheral Blood Vassels*. Baltimore: Williams & Williams, 1962.)

Algunas de las brechas miden 600 nm de diámetro, otras pueden ser de hasta 3 000 nm. Por ende, hacen posible el paso de grandes moléculas, incluidas las proteínas plasmáticas, lo cual es importante para la función hepática (véase cap. 28). En el **cuadro 31-10** se resume la permeabilidad de los capilares en diversas partes del cuerpo, expresadas desde el punto de vista de su conductividad hidráulica.

Los capilares y las vénulas poscapilares tienen **pericitos** alrededor de las células endoteliales (fig. 31-17). Estas células muestran prolongaciones largas que envuelven los vasos, que son contráctiles y liberan gran variedad de agentes vasoactivos. También sintetizan y descargan elementos constitutivos de la membrana basal y la matriz extracelular. Parece que una de sus actividades fisiológicas es la regulación del flujo a través de las uniones entre las células endoteliales, sobre todo en presencia de inflamación. Tienen una relación estrecha con las células mesangiales de los glomérulos renales (véase cap. 37).

LINFÁTICOS

Los linfáticos sirven para recolectar el plasma y sus constituyentes que salieron de los capilares al espacio intersticial (p. ej., la linfa). Permiten el drenaje de los tejidos corporales a través de un sistema de vasos que confluyen y al final llegan a las venas subclavia izquierda y derecha, en su unión con las venas yugulares internas respectivas. Los vasos linfáticos tienen válvulas y cruzan ganglios linfáticos en su trayecto. La ultraestructura de los vasos linfáticos pequeños difiere de la de los capilares en varios detalles: no hay fenestraciones visibles en el endotelio linfático; existe muy poca o ninguna lámina basal bajo el endotelio y las uniones entre las células endoteliales están abiertas, sin conexiones herméticas entre las células.

ANASTOMOSIS ARTERIOVENOSAS

En los dedos de las manos, las palmas y los lóbulos de las orejas, hay conductos cortos que conectan las arteriolas con las vénulas, lo cual evita el paso por los capilares. Estas **anastomosis arteriovenosas (A-V)** o **derivaciones** tienen paredes musculares y gruesas, con inervación abundante, tal vez de fibras nerviosas vasoconstrictoras.

CUADRO 31-10 Conductividad hidráulica de capilares en varias partes del organismo

Órgano	Conductividad[a]	Tipo de endotelio
Cerebro (excepto órganos circunventriculares)	3	
Piel	100	Continuo
Músculo estriado	250	
Pulmones	340	
Corazón	860	
Tubo digestivo (mucosa intestinal)	13 000	
		Fenestrado
Glomérulo en los riñones	15 000	

[a]Las unidades de la conductividad son 10^{-13} cm^3 s^{-1} $dina^{-1}$.
Datos obtenidos de JN Diana.

VÉNULAS Y VENAS

Las paredes de las vénulas son solo un poco más gruesas que las de los capilares. Las paredes de las venas también son delgadas y fáciles de distender. Contienen relativamente poco músculo liso, pero se produce una vasoconstricción considerable por la actividad de los nervios noradrenérgicos que llegan a las venas y por los vasoconstrictores circulantes, como las endotelinas. Las variaciones en el tono venoso son importantes en los ajustes circulatorios.

La íntima de las venas de las extremidades está plegada a intervalos para formar **válvulas venosas,** que evitan el flujo retrógrado. La manera cómo funcionan estas válvulas fue demostrada por primera vez por William Harvey en el siglo XVII. No hay válvulas en las venas muy pequeñas, las venas grandes ni en las del cerebro o las vísceras.

ANGIOGÉNESIS

Cuando los tejidos crecen, los vasos sanguíneos deben proliferar para que el tejido mantenga un suministro sanguíneo normal. Por tanto, la angiogénesis, formación de vasos sanguíneos nuevos, es importante durante la vida feral y el crecimiento hasta la edad adulta. También es relevante en la adultez para procesos como cicatrización de heridas, formación del cuerpo amarillo después de la ovulación y desarrollo del nuevo endometrio luego de la menstruación. En situaciones anómalas, la angiogénesis es importante para el crecimiento tumoral; si los tumores no desarrollan un suministro sanguíneo, no crecen.

Durante el desarrollo embrionario se forma una red de capilares permeables en los tejidos a partir de angioblastos; este proceso a veces se denomina **vasculogénesis**. Después, los vasos se ramifican a partir de los vasos cercanos, se unen con los capilares y les aportan músculo liso, lo cual hace posible su maduración. Se presume que la angiogénesis es similar en los adultos, pero consiste en la formación de nuevos vasos mediante la ramificación a partir de vasos ya existentes y no de angioblastos.

Muchos factores participan en la angiogénesis. Un compuesto clave es la proteína **factor de crecimiento endotelial vascular** (**VEGF**). Se conocen múltiples isoformas de este factor, y hay tres receptores para él, estos son tirosinas cinasas, que en algunos tipos celulares también cooperan con correceptores no cinasas conocidos como neuropilinas. Al parecer, el factor de crecimiento endotelial vascular es el principal encargado de la vasculogénesis, mientras el crecimiento de nuevos vasos que conectan con la red capilar inmadura está regulado por otros factores aún no identificados. Algunas de las isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular y sus receptores quizá tengan una función más importante en la formación de vasos linfáticos (**linfangiogénesis**) que en la de vasos sanguíneos.

En los últimos años, las acciones de dicho factor y los factores relacionados han recibido mucha atención por la necesidad de la angiogénesis en el desarrollo tumoral. Los antagonistas del factor de

crecimiento endotelial vascular y otros inhibidores de la angiogénesis ya se usan en la práctica clínica como tratamientos coadyuvantes para muchas neoplasias malignas, y también están en proceso de prueba como fármacos de primera elección.

CONSIDERACIONES BIOFÍSICAS PARA LA FISIOLOGÍA CIRCULATORIA

FLUJO, PRESIÓN Y RESISTENCIA

La sangre siempre fluye, por supuesto, de áreas de alta presión a otras de baja presión, salvo en algunas situaciones en las que el momento lineal (fénomeno físico) preserva el flujo (fig. 31-3). En general, la relación entre flujo promedio, presión media y resistencia en los vasos sanguíneos es análoga a la relación entre la corriente, la fuerza electromotriz y la resistencia en un circuito eléctrico expresado en la Ley de Ohm:

$$\text{Corriente (I)} = \frac{\text{Fuerza electromotriz (E)}}{\text{Resistencia (R)}}$$

$$\text{Flujo (F)} = \frac{\text{Presión (P)}}{\text{Resistencia (R)}}$$

El flujo en cualquier parte del sistema vascular es igual a la **presión de perfusión efectiva** en esa porción dividida por la **resistencia.** Dicha presión corresponde a la presión intraluminal promedio en el extremo arterial, menos la presión media en el extremo venoso. Las unidades de resistencia (presión dividida por flujo) son las dinas·s/cm^5. Para no tratar con unidades tan complejas, la resistencia en el sistema cardiovascular a veces se expresa en **unidades R**, que se obtienen al dividir la presión en milímetros de mercurio (mmHg) por el flujo en mililitros por segundo (ml/s) (cuadro 33-1). Por ejemplo, si la presión aórtica media es de 90 mmHg y el gasto ventricular izquierdo de 90 ml/s, la resistencia periférica total es

$$\frac{90 \text{ mmHg}}{90 \text{ ml/s}} = 1 \text{ unidad R}$$

MÉTODOS PARA MEDIR EL FLUJO SANGUÍNEO

Este puede medirse mediante el cateterismo de un vaso sanguíneo, pero tiene limitaciones obvias. Por tanto, se perfeccionaron varios dispositivos sin penetración corporal para medir el flujo. Lo más frecuente es cuantificar la velocidad sanguínea con **medidores de flujo Doppler**. Se emiten ondas ultrasónicas en dirección diagonal hacia un vaso y las ondas reflejadas por los eritrocitos y los leucocitos son captadas por un sensor corriente abajo. La frecuencia de las ondas reflejadas es mayor por una cantidad proporcional a la velocidad de flujo hacia el sensor por el efecto Doppler.

Los métodos indirectos para medir el flujo sanguíneo de varios órganos en los seres humanos incluyen adaptaciones de las técnicas de Fick y de dilución del indicador descritas en el capítulo 30. Un ejemplo es el uso del método de N_2O de Kety para medir el flujo sanguíneo cerebral (véase cap. 33). Otro es la determinación del flujo sanguíneo renal con la medición de la eliminación del ácido paraaminohipúrico (véase cap. 37). Se ha obtenido una cantidad considerable de datos sobre el flujo sanguíneo en las extremidades por medio de **pletismografía**. El antebrazo, por ejemplo, se sella en una cámara impermeable (**pletismógrafo**). Los cambios en el volumen del antebrazo expresan los cambios en la cantidad de sangre y líquido intersticial que contiene; estos desplazan el agua y tal desplazamiento se evalúa con un medidor de volumen. Cuando se ocluye el drenaje venoso del antebrazo, la velocidad de aumento en el volumen del antebrazo está en función del flujo sanguíneo arterial (**pletismografía por oclusión venosa**).

APLICABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS FÍSICOS AL FLUJO EN LOS VASOS SANGUÍNEOS

A menudo se han usado los principios físicos y las ecuaciones que describen el comportamiento de los fluidos perfectos en tubos rígidos para explicar de modo indiscriminado el comportamiento de la sangre en los vasos sanguíneos. Estos últimos no son tubos rígidos y la sangre no es un fluido perfecto, sino un sistema de dos fases, líquido y células. Por tanto, el comportamiento de la circulación se desvía, a veces mucho, de lo esperado según estos principios. Sin embargo, los principios físicos son valiosos cuando se usan como ayuda para comprender lo que ocurre en el cuerpo.

FLUJO LAMINAR

En estados normales, el flujo de sangre en los vasos sanguíneos rectos, como el flujo de líquidos en tubos rígidos estrechos, es **laminar**. Dentro de los vasos sanguíneos, una capa infinitamente delgada de sangre en contacto con la pared del vaso no se mueve. La siguiente capa dentro del vaso presenta velocidad baja; la siguiente, una velocidad mayor y así continúa, de manera que la velocidad alcanza su grado máximo en el centro de la corriente **(fig. 31-18)**. El flujo laminar ocurre a velocidades hasta cierta **velocidad crítica**. Cuando se alcanza esta o una mayor, el flujo es turbulento. La probabilidad de turbulencia también se relaciona con el diámetro del vaso y la viscosidad sanguínea. Tal vez esto pueda expresarse mediante la proporción entre las fuerzas de inercia y las viscosas de la siguiente manera:

$$\text{Re} = \frac{\rho D \dot{V}}{\eta}$$

donde Re es el número de Reynolds, según el apellido del investigador que describió la relación; ρ es la densidad del fluido; D es el diámetro del tubo en consideración; ($\dot{V}$) es la velocidad del flujo y η es la viscosidad del fluido. Mientras mayor sea el valor de Re, mayor es la probabilidad de turbulencia. Cuando D se mide en cm, ($\dot{V}$) está en cm/s^{-1} y η en poises (unidades de viscosidad); por lo general, el flujo no es turbulento si Re es < 2 000. Cuando Re es > 3 000, casi siempre hay turbulencia. El flujo laminar puede alterarse en los puntos de ramificación de las arterias, y la turbulencia resultante aumenta la probabilidad de que se depositen placas ateroescleróticas. De igual manera, el estrechamiento de una arteria aumenta la velocidad del flujo sanguíneo al pasar por el estrechamiento, lo

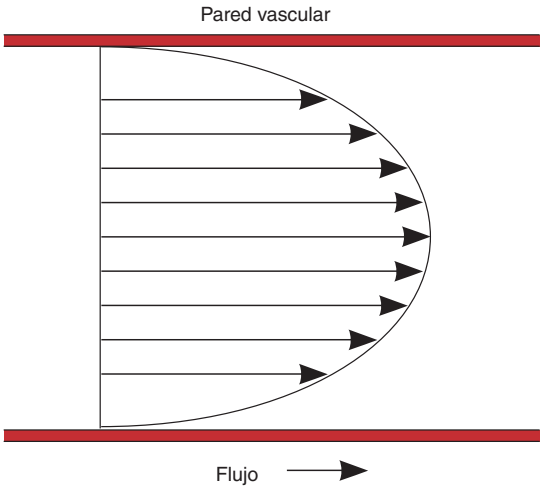


FIGURA 31-18 Diagrama de las velocidades de láminas concéntricas de un líquido viscoso que fluye en un tubo, ilustra la distribución parabólica de las velocidades.

cual origina turbulencia y sonido más allá del estrechamiento (fig. 31-19). Los ejemplos son los soplos escuchados sobre las arterias estenosadas por placas ateroescleróticas y los ruidos de Korotkoff que se oyen cuando se mide la presión sanguínea (véase más adelante). En los seres humanos sanos, a veces se rebasa la velocidad crítica en la aorta ascendente, en el nivel máximo de la expulsión sistólica, pero por lo regular se rebasa solo cuando hay estrechamiento de una arteria.

FUERZA DE CIZALLAMIENTO Y ACTIVACIÓN GÉNICA

El flujo sanguíneo crea una fuerza sobre el endotelio que es paralela al eje longitudinal del vaso. Esta **fuerza de cizallamiento** (γ) es proporcional a la viscosidad (η) multiplicada por el índice de cizallamiento (dy/dr), que es la proporción en la cual aumenta la velocidad desde la pared vascular hacia la luz.

$$\gamma = \eta(dy/dr)$$

El cambio en las fuerzas de cizallamiento y otras variables físicas, como la tensión y el estiramiento cíclicos, generan cambios marcados en la expresión de genes en las células endoteliales. Los genes que se activan incluyen los que producen factores de crecimiento, integrinas y moléculas relacionadas (fig. 31-20). En fecha reciente se han aportado pruebas que señalan a las estructuras superficiales endoteliales conocidas como **cilios primarios,** como los sensores de las fuerzas de cizallamiento, que a su vez activan vías señalizadoras para alterar la función celular. Sin embargo, podrían intervenir otros componentes como los conductos iónicos, las moléculas de adherencia y el citoesqueleto.

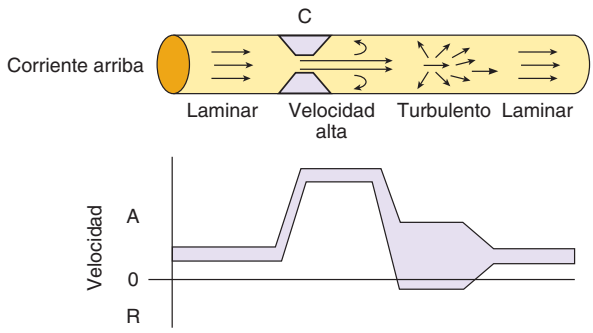


FIGURA 31-19 Arriba: efecto de la constricción (C) en el perfil de velocidades en un vaso sanguíneo. Las flechas indican la dirección de los componentes de velocidad y su longitud es proporcional a su magnitud. **Abajo:** intervalo de velocidades en cada punto a lo largo del vaso. En el área de turbulencia, hay muchas velocidades anterógradas (A) y algunas retrógradas (R) diferentes. (Modificado con permiso de Richards KE: Doppler echocardiographic diagnosis and quantification of vascular heart disease. CurrProblCardiol 1985 Feb;10(2):1-49.)

VELOCIDAD PROMEDIO

Cuando se considera el flujo en un sistema de tubos, es importante distinguir entre la velocidad, que corresponde al desplazamiento por unidad de tiempo (p. ej., cm/s), y el flujo, que es el volumen por unidad de tiempo (p. ej., cm^3/s). La velocidad ($\dot{V}$) es proporcional al flujo (Q) dividido entre el área del conducto (A):

$$\dot{V} = \frac{Q}{A}$$

Por tanto, $Q = A \times \dot{V}$ y si el flujo permanece constante, la velocidad aumenta en proporción directa con cualquier incremento en A (fig. 31-19).

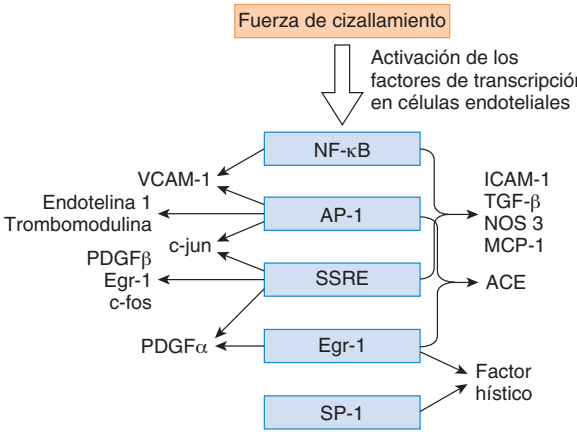


FIGURA 31-20 Factores de transcripción endoteliales y genes "efectores" activados por las fuerzas de cizallamiento. ACE, enzima convertidora de angiotensina; AP-1 proteína-1 activadora; Egr-1, proteína-1 de respuesta temprana de crecimiento; ICAM-1, molécula-1 de adherencia intercelular; MCP-1, proteína-1 quimioatrayente de monocitos; NF-κB, factor-κB nuclear; NOS3, óxido nítrico sintasa 3; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; ST1, proteína 1 de especificidad; SSRE, elemento reactivo a las fuerzas de cizallamiento; TGF-β, factor β transformador de crecimiento; TM, trombomodulina; VCAM-1, molécula-1 de adherencia parietal vascular. (Datos reproducidos con autorización de Braddock M, *et al.* Fluid shear stress modulation of gene expression in endothelial cells. News Physiol Sci, 1998;13:241.)

La velocidad promedio del movimiento del fluido en cualquier punto en un sistema de tubos en paralelo es inversamente proporcional al área transversal *total* en ese punto. Por consiguiente, la velocidad promedio de la sangre es alta en la aorta, disminuye de modo constante en los vasos más pequeños y es la más baja en los capilares, los cuales tienen un área transversal *total* 1 000 veces mayor que la aorta (cuadro 31-9). La velocidad promedio del flujo sanguíneo aumenta de nuevo conforme la sangre entra en las venas y es relativamente alta en la vena cava, aunque no tanto como en la aorta. En la clínica, la velocidad de la circulación puede medirse si se inyecta una preparación de sales biliares en una vena del brazo y se mide el tiempo hasta que aparezca el sabor amargo (fig. 31-21). El **tiempo de circulación** promedio normal del brazo a la lengua es de 15 s.

FÓRMULA DE POISEUILLE-HAGEN

La expresión matemática de la relación entre el flujo en un tubo estrecho largo, la velocidad del fluido y el radio del tubo es la **fórmula de Poiseuille-Hagen**:

$$F = (P_A - P_B) \times \left(\frac{\pi}{8}\right) \times \left(\frac{1}{\eta}\right) \times \left(\frac{r^4}{L}\right)$$

donde

F = flujo
$P_A - P_B$ = diferencia de presión entre los extremos del tubo
η = viscosidad
r = radio del tubo
L = longitud del tubo

Como el flujo es igual a la diferencia de presión dividida entre la resistencia (R),

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

Como el flujo varía de modo directo y la resistencia de manera inversa con el radio a la cuarta potencia, el flujo sanguíneo y la resistencia *in vivo* se modifican mucho con cambios pequeños en el calibre de los vasos. Por tanto, el flujo a través de un vaso se duplica con un incremento de solo 19% en el radio, y cuando el radio se duplica, la resistencia se reduce a 6% de su valor previo. Esta es la razón por la cual el flujo sanguíneo de los órganos se regula de manera tan eficaz con los pequeños cambios en el calibre de las arteriolas y por qué las variaciones en el diámetro arteriolar tienen un efecto tan marcado en la presión arterial sistémica.

VISCOSIDAD Y RESISTENCIA

La resistencia al flujo sanguíneo no solo depende del radio de los vasos sanguíneos (**resistencia vascular**), sino también de la viscosidad sanguínea. El plasma es casi 1.8 veces más viscoso que el agua y la sangre entera es tres o cuatro veces más viscosa que el agua. Por tanto, la viscosidad depende en mayor medida del **hematocrito**. El efecto de la viscosidad *in vivo* se desvía de lo esperado con base en la fórmula de Poiseuille-Hagen. En los vasos grandes, los aumentos del hematocrito causan incrementos apreciables en la viscosidad. Sin embargo, en vasos menores de 100 μm de diámetro (es decir, arteriolas, capilares y vénulas), el cambio de la viscosidad por cambio unitario en el hematocrito es mucho menor comparado con el de los vasos de calibre grande. Lo anterior se debe a la diferencia en la naturaleza del flujo a través de los vasos finos, conocido como efecto de Fahraeus-Lindqvist, que plantea que en los vasos mencionados los eritrocitos se desplazan en el centro de tales tubos finos, y el plasma acelular se desplaza muy junto a la pared vascular. Por ende, el cambio neto en la viscosidad por cambio unitario en el hematocrito es mucho más pequeño en el cuerpo que *in vitro* (fig. 31-22). Por tal razón, el hematocrito tiene un efecto relativamente pequeño en la resistencia periférica, salvo cuando las alteraciones son grandes. En la policitemia grave (producción excesiva de leucocitos), el aumento

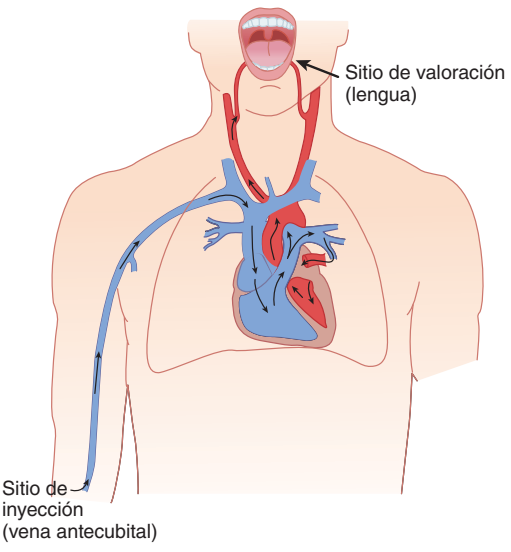


FIGURA 31-21 **Vía que cruza el material inyectado cuando se mide el tiempo de circulación de la extremidad superior a la lengua.**

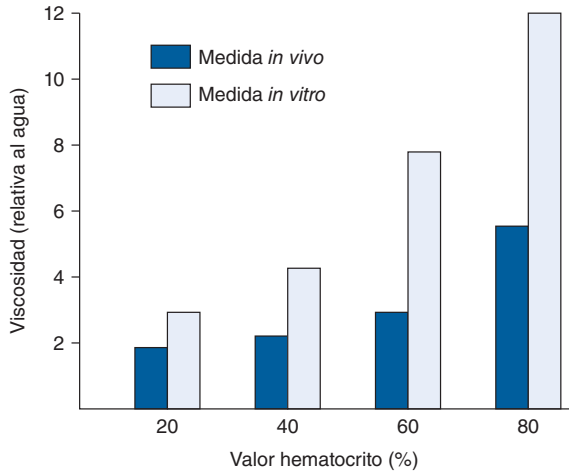


FIGURA 31-22 **Efecto de los cambios en el valor hematocrito en la viscosidad relativa de la sangre, medida *in vivo* e *in vitro*.** (Reproducido con autorización de Whittaker SRF, Winton FR: The apparent viscosity of blood flowing in the isolated hind limb of the dog, and its variation with corpuscular concentration. J Physiol [Lond] 1933; 78:338.)

en la resistencia incrementa el trabajo del corazón. En cambio, en la anemia marcada, la resistencia periférica disminuye, en parte por el declive en la viscosidad. Por supuesto que el descenso en la hemoglobina disminuye la capacidad portadora de oxígeno de la sangre, pero lo compensa la mejoría en el flujo sanguíneo debida al descenso en la viscosidad.

La viscosidad también se modifica por la composición del plasma y la resistencia de las células a la deformación. Se observan aumentos de viscosidad con importancia clínica en enfermedades con incremento marcado de las proteínas plasmáticas, como las inmunoglobulinas, y asimismo cuando los eritrocitos son más rígidos de lo normal (esferocitosis hereditaria).

PRESIÓN CRÍTICA DE CIERRE

En los tubos rígidos, la relación entre la presión y el flujo de líquidos homogéneos es lineal, pero en los vasos sanguíneos de paredes delgadas *in vivo*, no es así. Cuando se reduce la presión en un vaso sanguíneo pequeño, se llega a un punto en el cual la sangre ya no fluye, aunque la presión no llegue a cero **(fig. 31-23)**. Esto se debe a que los vasos están rodeados por tejidos que ejercen una presión pequeña, pero definitiva sobre ellos y cuando la presión intraluminal cae por debajo de la presión del tejido, los vasos se colapsan. Por ejemplo, en los tejidos inactivos la presión de muchos capilares es baja porque los esfínteres precapilares y las metaarteriolas están constreñidos, y muchos de estos capilares se hallan colapsados. La presión a la cual se interrumpe el flujo se llama **presión crítica de cierre**.

LEY DE LAPLACE

Tal vez resulte sorprendente que estructuras de paredes tan delgadas y tan delicadas como los capilares no sean más proclives a la rotura. La principal razón de su invulnerabilidad relativa es su diámetro pequeño. El efecto protector del tamaño pequeño en este caso es un ejemplo de la operación de la **ley de Laplace**, un principio físico importante con varias aplicaciones más en fisiología. Esta ley señala que la tensión en la pared de un cilindro (T) es igual al producto de la presión transmural (P) y el radio (r) dividido por el grosor de la pared (w):



FIGURA 31-23 **Relación de la presión y el flujo en los vasos sanguíneos de paredes delgadas.**

$$T = Pr/w$$

La **presión transmural** es la presión dentro del cilindro menos la presión fuera de este, pero como la presión hística en el cuerpo es baja, casi siempre puede ignorarse y P se iguala a la presión dentro de la víscera. En una víscera de pared delgada, el valor de w es muy bajo y también puede ignorarse, pero se convierte en un factor significativo en vasos como las arterias. Por tanto, en una víscera de pared delgada, P = T dividida por los dos radios principales de la curvatura de la víscera:

$$P = T\left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}\right)$$

En una esfera, $r_1 = r_2$, por lo que

$$P = \frac{2T}{r}$$

En un cilindro, como un vaso sanguíneo, un radio es infinito, por lo que:

$$P = \frac{T}{r}$$

Por consiguiente, mientras más pequeño sea el radio de un vaso sanguíneo, menor es la tensión de la pared necesaria para equilibrar la presión de distensión. Por ejemplo, en la aorta humana, la tensión con presiones normales es cercana a 170 000 dinas/cm y en la vena cava es de 21 000/dinas/cm, pero en los capilares es cercana a 16 dinas/cm.

La ley de Laplace también aclara la desventaja que enfrentan los corazones dilatados. Cuando aumenta el radio de una cavidad cardiaca, debe generarse mayor tensión en el miocardio para producir una presión determinada; por consiguiente, un corazón dilatado debe trabajar más que uno no dilatado. En los pulmones, los radios de la curvatura del alvéolo se reducen durante la espiración, por lo cual estas estructuras tenderían a colapsarse por el tirón de la tensión superficial si la tensión no se redujera a causa del agente que disminuye la tensión superficial, el factor surfactante (véase cap. 34). Otro ejemplo de la operación de esta ley se ve en la vejiga urinaria (véase cap. 37).

VASOS DE RESISTENCIA Y DE CAPACITANCIA

Las venas constituyen un reservorio sanguíneo importante *in vivo*. En estados normales, se hallan parcialmente colapsadas y son ovaladas al corte transversal. Es posible agregar una gran cantidad de sangre al sistema venoso antes que las venas se distiendan al punto en que un incremento adicional en el volumen generaría un aumento marcado en la presión venosa. Por consiguiente, las venas se llaman **vasos de capacitancia**. Las arterias pequeñas y las arteriolas se denominan **vasos de resistencia** porque son el principal sitio de resistencia periférica (véase más adelante).

En reposo, al menos 50% del volumen sanguíneo circulante está en las venas sistémicas; 12%, en las cavidades cardiacas y, 18%, en la circulación pulmonar de presión baja. Solo 2% se encuentra

en la aorta; 8%, en las arterias; 1%, en las arteriolas y 5%, en los capilares (cuadro 31-9). Cuando se administra sangre adicional por transfusión, < 1% se distribuye en el sistema arterial (el "**sistema de alta presión**") y el resto se encuentra en las venas sistémicas, la circulación pulmonar y las cavidades cardiacas distintas al ventrículo izquierdo (el **"sistema de baja presión"**).

CIRCULACIÓN ARTERIAL Y ARTERIOLAR

La presión y las velocidades sanguíneas en las diversas partes de la circulación sistémica se resumen en la **figura 31-24**. Las relaciones generales en la circulación pulmonar son similares, pero la presión en la arteria pulmonar es de 25/10 mmHg o menos.

VELOCIDAD Y FLUJO SANGUÍNEOS

Aunque la velocidad promedio de la sangre en la porción proximal de la aorta es de 40 cm/s, el flujo es bifásico y la velocidad varía desde 120 cm/s durante la sístole hasta un valor negativo al momento del reflujo transitorio antes del cierre de la válvula aórtica en la diástole. En las porciones distales de la aorta y las grandes arterias, la velocidad es mucho mayor en la sístole que en la diástole. Sin embargo, los vasos son elásticos y el flujo anterógrado es continuo por la recuperación de las paredes vasculares durante la diástole, luego de haberse estirado durante la sístole **(fig. 31-25)**. Parece que el flujo pulsátil mantiene la función óptima de los tejidos, tal vez por efectos distintivos en la transcripción génica. Si un órgano se perfunde con una bomba que produce un flujo no pulsátil, se generan marcadores inflamatorios, hay un incremento gradual en la resistencia vascular y al final falla la perfusión hística.

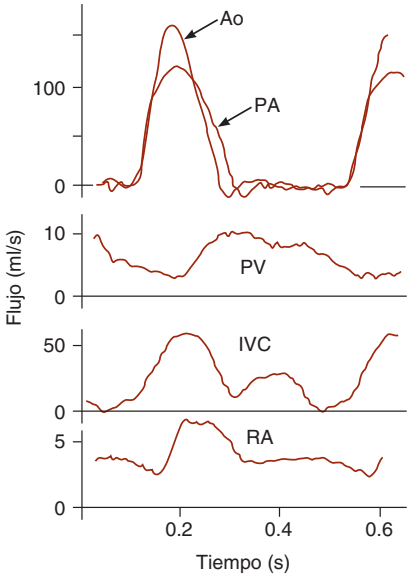


FIGURA 31-25 Cambios en el flujo sanguíneo durante el ciclo cardiaco en el perro. La diástole va seguida de la sístole, que empieza a los 0.1 s y de nuevo a 0.5 s. Los patrones de flujo en seres humanos son similares. Ao, aorta; PA, arteria pulmonar; PV, vena pulmonar; IVC, vena cava inferior; RA, arteria renal. (Reproducido con autorización de Milnor WR: Pulsatile blood flow. N Engl J Med1972; July6;287(1):27-34.)

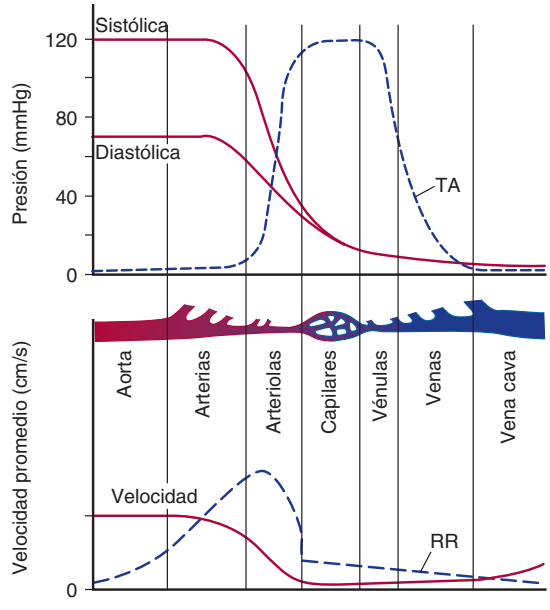


FIGURA 31-24 Diagrama de los cambios en la presión y la velocidad conforme la sangre fluye por la circulación sistémica. TA, área transversal total de los casos, que aumenta desde 4.5 cm^2 en la aorta, hasta 4 500 cm^2 en los capilares (cuadro 31-9). RR, resistencia relativa, que es mayor en las arteriolas.

PRESIÓN ARTERIAL

La presión en la aorta, la arteria braquial y otras arterias grandes en un adulto joven se eleva hasta un nivel máximo (**presión sistólica**) cercano a 120 mmHg durante cada ciclo cardiaco y desciende a un mínimo (**presión diastólica**) de 70 mmHg. Por convención, la presión sanguínea se escribe como la presión sistólica sobre la diastólica, por ejemplo 120/70 mmHg. Un milímetro de mercurio es igual a 0.133 kPa, por lo que en unidades SI este valor es de 16.0/9.3 kPa. La **presión del pulso**, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica, tiene un valor normal de 50 mmHg. La **presión media** es el promedio de presión durante todo el ciclo cardiaco. Como la sístole es más corta que la diástole, la presión media es un poco menor al valor intermedio entre la presión sistólica y la diastólica. En realidad solo puede determinarse si se integra el área de la curva de presión **(fig. 31-26)**; no obstante, como aproximación, la presión media es la presión diastólica más un tercio de la presión del pulso.

La presión disminuye muy poco en las arterias grandes y medianas porque su resistencia al flujo es pequeña, pero cae con rapidez en las arterias pequeñas y en las arteriolas, que son los sitios principales de resistencia periférica contra la cual bombea el corazón. La presión media al final de las arteriolas es de 30 a 38 mmHg. La presión del pulso también disminuye con rapidez hasta cerca de 5 mmHg en los extremos de las arteriolas. La magnitud del descenso de presión a lo largo de las arteriolas varía de modo considerable según estén constreñidas o dilatadas.

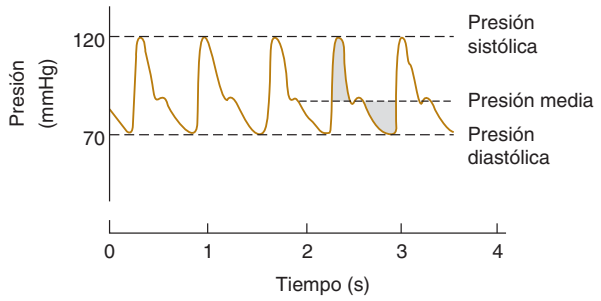


FIGURA 31-26 Curva de presión en la arteria braquial de un ser humano joven normal, que muestra la relación de la presión sistólica y la diastólica con la presión media. El área sombreada arriba de la línea de la presión media es igual al área sombreada debajo de esta.

EFECTO DE LA GRAVEDAD

Las presiones en la figura 31-24 corresponden a las de los vasos sanguíneos al nivel cardiaco. La presión en cualquier vaso por debajo de dicho nivel es mayor, y en cualquier vaso por arriba del nivel del corazón disminuye por efecto de la gravedad. La magnitud del efecto gravitacional es de 0.77 mmHg/cm de la distancia vertical por arriba o debajo del corazón con la densidad de la sangre normal. Por tanto, en un paciente adulto en posición vertical, cuando la presión arterial media al nivel del corazón es de 100 mmHg, la presión media en una arteria grande en la cabeza (50 cm por arriba del corazón) es de 62 mmHg (100 − [0.77 × 50]) y la presión en una arteria grande del pie (105 cm por debajo del corazón es de 180 mmHg (100 + [0.77 × 105]). El efecto de la gravedad en la presión venosa es similar (fig. 31-27).

MÉTODOS PARA MEDIR LA PRESIÓN SANGUÍNEA

Si se introduce un catéter en una arteria, puede medirse la presión sanguínea de manera directa con un manómetro de mercurio o una válvula de presión con la calibración adecuada. Cuando una arteria se ata más allá del punto en el cual se introduce el catéter, se registra una **presión del extremo**, el flujo arterial se interrumpe y toda la energía cinética del flujo se convierte en energía de presión. Por otra parte, cuando se inserta un catéter en T en un vaso y se mide la presión en la rama lateral del catéter, la **presión lateral** registrada, en situaciones en las que el descenso de presión debido a la resistencia es insignificante, es menor que la presión del extremo por la energía cinética del flujo. Esto se debe a que en un tubo o un vaso sanguíneo, la energía total (la suma de energía cinética del flujo y la energía potencial) es constante (**principio de Bernoulli).**

Se debe notar que la caída de presión en cualquier segmento del sistema arterial se debe tanto a la resistencia como a la conversión de energía potencial en energía cinética. Es irreversible la disminución súbita de la presión a causa de la energía que se pierde para contrarrestar la resistencia, ya que la energía se disipa en forma de calor, pero la caída de presión originada por la conversión de energía potencial en energía cinética cuando un vaso se estrecha, se revierte si el vaso se ensancha de nuevo (fig. 31-28).

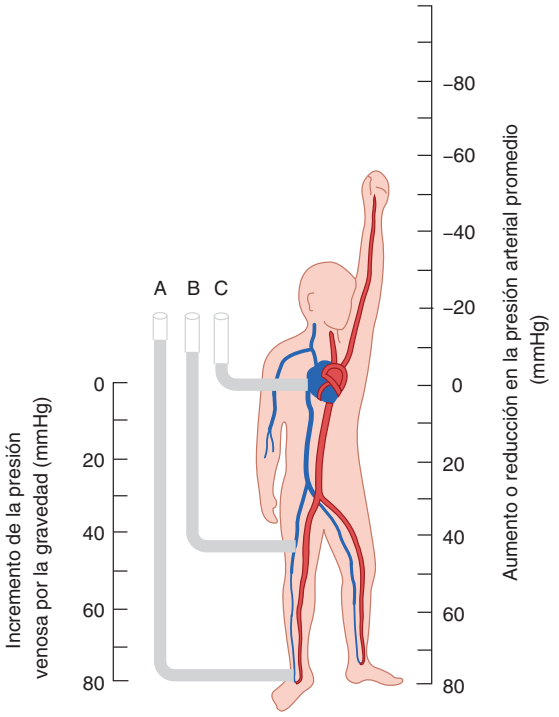


FIGURA 31-27 Efectos de la gravedad en la presión arterial y venosa. La escala de la derecha indica el incremento (o decremento) en la presión media en una arteria grande en cada nivel. La presión media en todas las arterias grandes es cercana a 100 mmHg cuando se hallan al nivel del ventrículo izquierdo. La escala de la izquierda indica el incremento de la presión venosa en cada nivel debido a la gravedad. Los manómetros de la izquierda de la figura indican la altura a la cual se elevaría una columna de sangre en un tubo si se conectara con una vena del tobillo (A), la vena femoral (B) o la aurícula derecha (C), con el sujeto de pie. Las presiones aproximadas en estas ubicaciones con el sujeto acostado; o sea, cuando el tobillo, el muslo y la aurícula derecha están al mismo nivel son 10 mmHg para A, 7.5 mmHg para B y 4.6 mmHg para C.

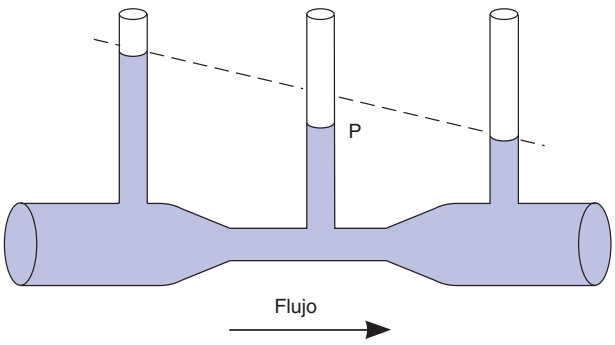


FIGURA 31-28 Principio de Bernoulli. Cuando un líquido fluye por la porción estrecha del tubo, la energía cinética del flujo aumenta conforme se eleva la velocidad y la energía potencial disminuye. Por consiguiente, la presión (P) medida es menor de la que habría sido en ese punto si el tubo no se hubiera estrechado. La línea punteada indica cuál sería el descenso de la presión causado por las fuerzas de fricción si el tubo hubiera tenido un diámetro uniforme.

El principio de Bernoulli también tiene una aplicación significativa en la fisiopatología. Según este, mientras mayor sea la velocidad de flujo en un vaso, menor es la presión lateral que distiende las paredes. Cuando un vaso se estrecha, la velocidad del flujo en la porción angosta aumenta y la presión de distensión disminuye. Por tanto, cuando un vaso se estrecha a causa de un proceso patológico, como una placa ateroesclerótica, la presión lateral en la constricción disminuye y el estrechamiento tiende a mantenerse a sí mismo.

MÉTODO DE AUSCULTACIÓN

La presión sanguínea arterial en los seres humanos se mide habitualmente por medio del **método auscultatorio**. Un manguito inflable (**manguito de Riva Roccicuff**) conectado a un manómetro de mercurio (**esfigmomanómetro**) envuelve el brazo, y se coloca un estetoscopio sobre la arteria braquial al nivel del pliegue del codo. El manguito se infla con rapidez hasta que la presión se encuentre muy por arriba de la presión sistólica esperada en la arteria braquial. El manguito ocluye la arteria y no se escuchan ruidos con el estetoscopio. Luego se reduce despacio la presión en el manguito. En el punto donde la presión sistólica de la arteria rebasa apenas la presión del manguito, un chorro de sangre pasa con cada latido cardiaco y bajo el manguito se escucha un sonido sincrónico con cada latido. La presión del manguito a la cual se escucha el primer sonido es la presión sistólica. Conforme disminuye aún más la presión del manguito, los ruidos se vuelven más intensos, y luego mates y amortiguados. Estos son los **ruidos de Korotkoff**. Por último, en la mayoría de los sujetos tales ruidos desaparecen. Cuando se llevan a cabo al mismo tiempo mediciones directa e indirecta de la presión sanguínea, la presión diastólica de los adultos en reposo se relaciona mejor con la presión en que desaparece el ruido. Sin embargo, en adultos después de hacer ejercicio y en niños, la presión diastólica se relaciona mejor con la presión registrada al momento en que los ruidos se amortiguan. Esto también es aplicable en enfermedades, como hipertiroidismo e insuficiencia aórtica.

Los ruidos de Korotkoff surgen por el flujo turbulento en la arteria braquial. Cuando la arteria se estrecha por el manguito, la velocidad de flujo a través de la constricción rebasa la **velocidad crítica** y se forma un flujo turbulento (fig. 31-19). Con presiones del manguito apenas inferiores a la presión sistólica, solo fluye sangre por la arteria en la parte máxima de la sístole y la turbulencia intermitente produce un sonido de golpeteo. Mientras la presión en el manguito sea mayor a la presión diastólica de la arteria, el flujo se interrumpe al menos durante la diástole y los sonidos intermitentes tienen una calidad en "staccato". Cuando esta presión se aproxima a la presión diastólica arterial, el vaso aún se constriñe, pero el flujo turbulento es continuo. Los sonidos continuos tienen una calidad amortiguada, más que en "staccato".

PRESIÓN SANGUÍNEA ARTERIAL NORMAL

La presión sanguínea en la arteria braquial de los adultos jóvenes, sentados, en reposo, es cercana a 120/70 mmHg. Como la presión arterial es producto del gasto cardiaco y la resistencia periférica, aquélla se modifica por situaciones que afectan uno o ambos factores. La emoción aumenta el gasto cardiaco y la resistencia periférica, y cerca de 20% de los pacientes hipertensos tiene presiones sanguíneas más altas en el consultorio del médico que en el hogar, durante sus actividades diarias regulares ("hipertensión por bata blanca"). La presión sanguínea disminuye hasta 20 mmHg durante el sueño. Este descenso se reduce o está ausente en la hipertensión.

Existe un acuerdo general de que la presión sanguínea se eleva conforme avanza la edad, pero la magnitud de este incremento es incierto porque la hipertensión es una enfermedad frecuente y su incidencia aumenta con la edad **(recuadro clínico 31-4)**. Las personas con presiones sanguíneas sistólicas < 120 mmHg entre los 50 y 60 años de edad y que nunca manifestaron hipertensión clínica, presentan todavía ese aumento de la presión sistólica toda la vida **(fig. 31-29)**. Tal elevación puede ser la aproximación más cercana al incremento en los individuos normales. La presión diastólica también se eleva, pero luego empieza a descender en la madurez conforme aumenta la rigidez de las arterias. Por consiguiente, la presión del pulso se eleva conforme avanza la edad.

Resulta interesante que las cifras de presión sistólica y diastólica sean más bajas en mujeres jóvenes comparadas con varones jóvenes hasta los 55 a 65 años de edad, después de lo cual se tornan semejantes. Como hay una relación positiva entre la presión sanguínea y la incidencia de infarto miocárdico y apoplejía (véase más adelante), la presión sanguínea más baja antes de la menopausia en las mujeres puede ser una razón por la cual, en promedio, viven más tiempo que los varones.

CIRCULACIÓN CAPILAR

En cualquier momento solo 5% de la sangre circulante se halla en los capilares, pero en algún sentido este 5% es la parte más importante del volumen sanguíneo porque constituye la única reserva de la cual entran oxígeno y nutrientes al líquido intersticial; además, a través de esta pueden entrar a la corriente sanguínea el dióxido de carbono y los productos de desecho. El intercambio a través de las paredes capilares es esencial para la supervivencia de los tejidos.

MÉTODOS DE ESTUDIO

Es difícil obtener mediciones precisas de las presiones y los flujos capilares. La presión capilar se ha calculado mediante la valoración de la magnitud de la presión externa necesaria para ocluir los capilares o la magnitud de presión necesaria para hacer que la solución salina empiece a fluir por una micropipeta insertada de manera que su punta esté frente al extremo arteriolar del capilar.

PRESIÓN Y FLUJO CAPILARES

Las presiones capilares varían mucho, pero los valores típicos en los capilares del lecho ungueal humano son de 32 mmHg en el extremo arteriolar y de 15 mmHg en el venoso. La presión del pulso es cercana a 5 mmHg en el extremo arteriolar y cero en el venoso. Los capilares son cortos, pero la sangre se mueve despacio (cerca de 0.07 cm/s) porque el área transversal total del lecho capilar es grande. El tiempo de tránsito desde el extremo arteriolar al venular de un capilar de tamaño promedio es de 1 a 2 s.

RECUADRO CLÍNICO 31-4

Hipertensión

La hipertensión es el aumento sostenido de la presión arterial sistémica. Por lo general, se debe al incremento de la resistencia y es una anomalía muy frecuente en seres humanos. Tal vez sea el resultado de muchas enfermedades **(cuadro 31-11)** y causa trastornos graves. Cuando la resistencia contra la que debe bombear el ventrículo izquierdo (poscarga) se eleva por un periodo prolongado, el músculo cardiaco se hipertrofia. La respuesta inicial es la activación de los genes inmediatos-tempranos en el músculo ventricular, seguida de la activación de genes implicados en el crecimiento durante la vida fetal. La hipertrofia ventricular izquierda se relaciona con un mal pronóstico. El consumo total de oxígeno del corazón, ya aumentado por el trabajo de expulsar sangre contra una presión elevada (véase cap. 30), se intensifica aún más porque hay mayor cantidad de músculo. Por tanto, cualquier descenso en el flujo sanguíneo coronario tiene consecuencias más graves en pacientes hipertensos en comparación con las personas normales, y los grados de estenosis coronaria que no producen síntomas cuando el tamaño del corazón es normal, pueden generar un infarto de miocardio cuando hay crecimiento cardiaco.

La incidencia de ateroesclerosis aumenta en la hipertensión y el infarto miocárdico es frecuente, incluso cuando no hay crecimiento cardiaco. Al final, se rebasa la capacidad para compensar la resistencia periférica elevada y el corazón falla. Las personas hipertensas también están predispuestas a trombosis en los vasos cerebrales y hemorragia cerebral. Una complicación adicional es la insuficiencia renal. Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardiaca, apoplejía e insuficiencia renal pueden reducirse mucho con el tratamiento activo de la hipertensión, aun cuando la hipertensión sea relativamente leve. En casi 88% de los pacientes con presión sanguínea alta, se desconoce la causa de la hipertensión; por ello, se dice que tienen **hipertensión esencial** (cuadro 31-11). Es probable que dicha hipertensión sea de origen múltiple y también participen factores ambientales.

En otras modalidades de hipertensión, menos frecuentes, se conoce la causa. Es útil revisar estos tipos porque hacen énfasis en las formas en que la fisiología alterada conduce a la enfermedad. Los trastornos que alteran el flujo sanguíneo renal causan hipertensión renal, al igual que la estenosis (coartación) de la aorta torácica, que aumenta tanto la secreción de renina como la resistencia periférica. Los feocromocitomas, tumores de la médula suprarrenal secretores de noradrenalina y adrenalina, pueden generar hipertensión esporádica o sostenida (véase cap. 20). Los estrógenos intensifican la secreción de angiotensinógeno y las pastillas anticonceptivas que tienen grandes cantidades de estrógeno quizá causen hipertensión (hipertensión por la píldora) con esta base (véase cap. 22). El aumento en la secreción de aldosterona u otros mineralocorticoides produce retención renal de sodio, lo cual da lugar a hipertensión. El aumento primario de los mineralocorticoides plasmáticos inhibe la secreción de renina. Por razones desconocidas, la renina plasmática también es baja en 10 a 15% de los pacientes con hipertensión esencial, con cifras normales de mineralocorticoides circulantes (hipertensión con renina baja). Además, las mutaciones en varios genes individuales también son causa conocida de hipertensión. Estos casos de hipertensión monogénica son inusuales, pero informativos. Uno de estos es el aldosteronismo remediable con glucocorticoides (GRA), en el cual un gen híbrido codifica una aldosterona sintasa sensible a hormona adrenocorticotrópica (ACTH), con hipoaldosteronismo consecuente (véase cap. 20). La deficiencia de 11-β hidroxilasa también ocasiona hipertensión porque intensifica la secreción de desoxicorticosterona (véase cap. 20). La presión sanguínea se normaliza cuando se inhibe la secreción de hormona adrenocorticotrópica al suministrar un glucocorticoide. Las mutaciones que disminuyen la 11-β hidroxiesteroide deshidrogenasa inducen pérdida de la especificidad de los receptores para mineralocorticoides (véase cap. 20) con estimulación de estos por el cortisol y, en el embarazo, por la concentración elevada de progesterona circulante. Por último, las mutaciones de los genes para los conductos epiteliales de sodio (ENaC) que reducen la desintegración de las subunidades β o γ, aumentan la actividad de dichos conductos y causan la retención renal excesiva de sodio y la hipertensión (síndrome de Liddle; véase cap. 37).

AVANCES TERAPÉUTICOS

La disminución eficaz de la presión arterial se obtiene con fármacos que antagonizan los receptores adrenérgicos α, en el sistema nervioso periférico o en el central; que antagonizan los receptores adrenérgicos β; que inhiben la actividad de la enzima convertidora de angiotensina y con los antagonistas de los conductos de calcio que relajan el músculo liso vascular.

EQUILIBRIO CON EL LÍQUIDO INTERSTICIAL

Como se mencionó, la pared capilar es una membrana delgada formada por células endoteliales. Las sustancias pasan por las uniones entre las células endoteliales y a través de fenestraciones, cuando existen. Algunas también pasan a través de las células por transporte vesicular.

Los factores distintos al transporte vesicular que explican el transporte a través de la pared capilar son la difusión y la filtración (véase cap. 1). La difusión tiene un valor cuantitativo mucho mayor. El oxígeno y la glucosa se encuentran en mayores concentraciones en la sangre que en el líquido intersticial y difunden hacia este, mientras el dióxido de carbono lo hace en sentido contrario.

La velocidad de filtración en cualquier punto del capilar depende del equilibrio de fuerzas llamadas a veces **fuerzas de Starling**, en honor al fisiólogo que describió con detalle su manera de operar por primera vez. Una de estas fuerzas es el **gradiente de presión hidrostática** (la presión hidrostática en el capilar menos la presión hidrostática en el líquido intersticial) en ese punto. La presión de líquido

CUADRO 31-11 Frecuencia calculada de varias modalidades de hipertensión en la población general hipertensa

	Porcentaje de la población
Hipertensión esencial	88
Hipertensión renal	
Renovascular	2
Parenquimatosa	3
Hipertensión endocrina	
Aldosteronismo primario	5
Síndrome de Cushing	0.1
Feocromocitoma	0.1
Otras presentaciones suprarrenales	0.2
Tratamiento con estrógenos ("hipertensión por la píldora")	1
Diversos (síndrome de Liddle, coartación de la aorta, etc.)	0.6

Datos de Braunwald E, *et al*. (editors): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001.

intersticial varía de un órgano a otro y hay evidencia considerable de que es subatmosférica (alrededor de –2 mmHg) en el tejido subcutáneo. Sin embargo, es positiva en el hígado y los riñones, y llega hasta 6 mmHg en el cerebro. La otra fuerza es el **gradiente de presión osmótica** a través de la pared capilar (presión coloidosmótica plasmática menos la presión coloidosmótica del líquido intersticial). Este componente se dirige hacia el interior.

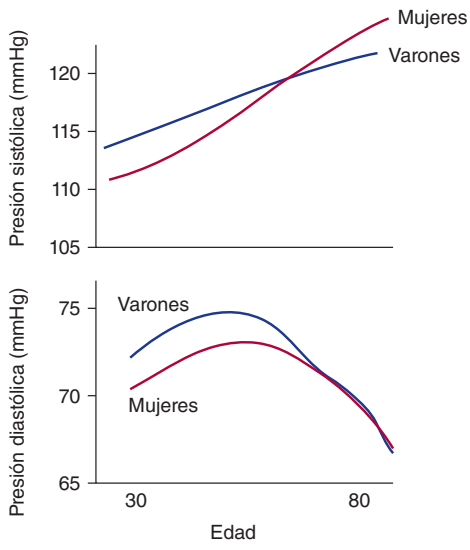


FIGURA 31-29 Efectos de la edad y el sexo en los componentes de la presión arterial en humanos. Los datos provinieron de un gran grupo de personas estudiadas cada dos años durante toda su vida adulta y en las que finalmente no se detectó hipertensión (p. ej., habían mostrado presiones sistólicas < 120 mmHg) entre los 50 y 60 años. (Datos reproducidos con autorización de Franklin SS, *et al.*: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997; 96:308 y el estudio NHANES III.)

Por tanto:

$$\text{Movimiento de líquido} = k\,[(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)]$$

donde

k = coeficiente de filtración capilar
P_c = presión hidrostática capilar
P_i = presión hidrostática intersticial
π_c = presión coloidosmótica capilar
π_i = presión coloidosmótica intersticial

Por lo general π_i es insignificante; por ello, el gradiente de presión osmótica ($\pi c - \pi_i$) casi siempre es igual a la presión oncótica. El coeficiente de filtración capilar toma en cuenta y es proporcional a la permeabilidad de la pared capilar y el área disponible para la filtración. La magnitud de las fuerzas de Starling a lo largo de un capilar clásico del músculo, se muestra en la **figura 31-30**. El líquido se desplaza hacia el espacio intersticial en el extremo arteriolar del capilar y hacia el interior del capilar en el extremo venular. En otros capilares, el equilibrio de las fuerzas de Starling puede ser distinto. Por ejemplo, el líquido sale en casi toda la longitud de los capilares en los glomérulos renales. Por otro lado, el líquido se desplaza hacia los capilares casi en la longitud completa del intestino. Se filtran casi 24 L de líquido en los capilares cada día. Esto se aproxima a 0.3% del gasto cardiaco. Casi 85% del líquido filtrado se reabsorbe a los capilares y el resto regresa a la circulación a través de los linfáticos.

Se debe hacer notar que las moléculas pequeñas a menudo se equilibran con los tejidos cerca del extremo arteriolar de cada capilar. En esta situación, la difusión total podría aumentar mediante el incremento del flujo sanguíneo; o sea que el intercambio está **limitado por el flujo** (fig. 31-31). Por el contrario, se dice que la transferencia de sustancias que no se equilibran con los tejidos durante su paso por los capilares está **limitada por la difusión**.

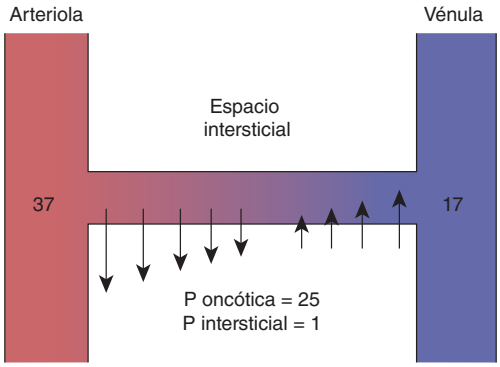


FIGURA 31-30 Esquema de los gradientes de presión a través de la pared de un capilar muscular. Los números en los extremos arteriolar y venular del capilar son las presiones hidrostáticas en mmHg en esos sitios. Las flechas indican la magnitud aproximada y el sentido del movimiento del líquido. En este ejemplo, la diferencia de presión en el extremo arteriolar del capilar es 11 mmHg ([37–1]–25) hacia fuera; en el extremo opuesto, es de 9 mmHg (25–[17–1]) hacia dentro.

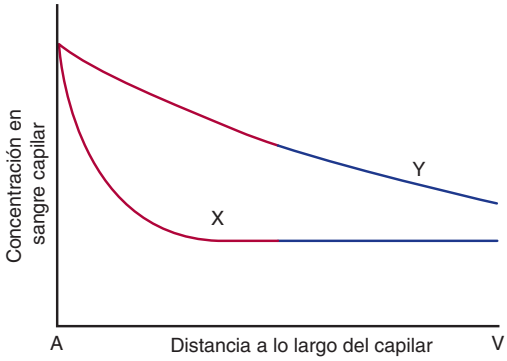


FIGURA 31-31 Intercambio a través de las paredes capilares, limitado por el flujo y la difusión. A y V indican los extremos arteriolar y venular del capilar. La sustancia X se equilibra con los tejidos (el desplazamiento hacia los tejidos iguala el movimiento hacia fuera) mucho antes que la sangre salga del capilar, mientras la sustancia Y no se equilibra. Si otros factores permanecen constantes, la cantidad de X que ingresa a los tejidos solo puede aumentar si se incrementa el flujo sanguíneo; es decir, está limitada por el flujo. El desplazamiento de Y está limitado por la difusión.

CAPILARES ACTIVOS E INACTIVOS

En los tejidos en reposo, la mayor parte de los capilares se halla colapsada. En los tejidos activos, las metaarteriolas y los esfínteres precapilares se dilatan. La presión intracapilar se eleva, rebasa la presión de cierre de los vasos y la sangre fluye por todos los capilares. La relajación del músculo liso de las metaarteriolas y los esfínteres precapilares se debe a la acción de los metabolitos vasodilatadores formados en el tejido activo (véase cap. 32).

Después de un estímulo nocivo, la sustancia P liberada por el reflejo axónico (véase cap. 33) aumenta la permeabilidad capilar. La bradicinina y la histamina también incrementan la permeabilidad capilar. Cuando los capilares se estimulan de manera mecánica, se vacían (reacción blanca; véase cap. 33), tal vez por la contracción de los esfínteres precapilares.

CIRCULACIÓN VENOSA

La sangre fluye por los vasos sanguíneos, incluidas las venas, sobre todo por la acción de bombeo del corazón. Sin embargo, el flujo venoso se facilita gracias al latido cardiaco, el aumento en la presión intratorácica negativa durante cada inspiración y las contracciones del músculo esquelético que comprimen las venas (**bomba muscular**).

PRESIÓN Y FLUJO VENOSOS

La presión en las vénulas es de 12 a 18 mmHg, que cae de forma constante en las venas más grandes hasta cerca de 5.5 mmHg en las venas grandes fuera del tórax. La presión en las grandes venas a su entrada en la aurícula derecha (**presión venosa central**) promedia 4.6 mmHg, pero fluctúa con la respiración y la actividad cardiaca.

Al igual que la presión arterial, la presión venosa periférica se modifica con la gravedad. Aumenta 0.77 mmHg por cada centímetro por debajo de la aurícula derecha y disminuye una cantidad similar por cada centímetro arriba de la aurícula derecha donde se mida la presión (fig. 31-27). Por tanto, en proporción, la gravedad tiene mayor efecto en la presión venosa comparada con la arterial.

Cuando la sangre fluye de las vénulas a las venas grandes, su velocidad promedio aumenta conforme disminuye el área transversal total de los vasos. En las grandes venas, la velocidad de la sangre es casi la cuarta parte de la velocidad en la aorta, de 10 cm/s en promedio.

BOMBA TORÁCICA

Durante la inspiración, la presión intraarterial desciende de −2.5 a −6 mmHg. Esta presión negativa se transmite a las grandes venas y, en menor medida, a la aorta; por ello, la presión venosa central fluctúa de casi 6 mmHg durante la espiración a cerca de 2 mmHg durante la inspiración tranquila. La disminución de la presión venosa en el curso de la inspiración ayuda al retorno venoso. Cuando el diafragma desciende durante la inspiración, la presión intraabdominal se eleva y esto también comprime la sangre hacia el corazón porque el flujo retrógrado hacia las venas es impedido por las válvulas venosas.

EFECTOS DEL LATIDO CARDIACO

Las variaciones en la presión auricular se transmiten a las grandes venas; esto genera las **ondas a, c** y **v** de la curva de presión venosa-pulso (véase cap. 30). La presión auricular cae de manera aguda en la fase de expulsión de la sístole ventricular porque las valvas auriculoventriculares se desplazan hacia abajo, lo cual aumenta la capacidad de las arterias. Esta acción succiona sangre hacia las aurículas desde las grandes venas. La succión de sangre a las aurículas durante la sístole contribuye mucho al retorno venoso, sobre todo con frecuencias cardiacas altas.

Cerca del corazón, el flujo venoso se vuelve pulsátil. Cuando la frecuencia cardiaca es baja, hay dos periodos de flujo máximo detectable, uno durante la sístole ventricular y otro en la diástole temprana, en el periodo de llenado ventricular rápido (fig. 31-25).

BOMBA MUSCULAR

En las extremidades, las venas están rodeadas por músculo estriado y la contracción de estos músculos durante la actividad comprime las venas. También es probable que las pulsaciones de las arterias cercanas compriman las venas. Como las válvulas venosas impiden el flujo inverso, la sangre se desplaza hacia el corazón. Durante la bipedestación inmóvil, cuando se manifiesta todo el efecto de la gravedad, la presión venosa en el tobillo es de 85 a 90 mmHg (fig. 31-27). El estancamiento de sangre en las venas de la pierna reduce el retorno venoso, con la disminución consecuente del gasto cardiaco, a veces hasta el punto del desmayo. Las contracciones rítmicas de los músculos de las piernas mientras una persona permanece de pie sirven para disminuir la presión venosa en las piernas a menos de 30 mmHg porque impulsan la sangre hacia el corazón. Este movimiento centrípeto de la sangre disminuye en pacientes con **venas varicosas** porque sus válvulas son insuficientes. Estas personas pueden generar estasis y edema en los tobillos. Sin embargo, incluso cuando las válvulas tienen insuficiencia, las contracciones musculares aún producen el movimiento básico de la sangre hacia el corazón porque la resistencia de las venas más grandes en dirección del

corazón es menor que la resistencia de los vasos pequeños lejos del corazón.

PRESIÓN VENOSA EN LA CABEZA

En posición vertical, la presión venosa en las partes del cuerpo por arriba del corazón está disminuida por la fuerza de gravedad. Las venas del cuello se colapsan por arriba del punto en que la presión venosa es cercana a cero. Sin embargo, los senos durales tienen paredes rígidas y no se colapsan. Por tanto, la presión dentro de ellos en posición de pie o sentada es inferior a la atmosférica. La magnitud de la presión negativa es proporcional a la distancia vertical por arriba de la parte alta de las venas cervicales colapsadas y en el seno sagital superior tal vez sea hasta de −10 mmHg. Los neurocirujanos deben tener presente este hecho. A veces, los procedimientos neuroquirúrgicos se realizan con el paciente sentado. Si se abre uno de los senos durante una de esas operaciones, succiona aire, lo cual causa **embolia gaseosa**.

EMBOLIA GASEOSA

El aire, a diferencia de un líquido, es compresible, y su presencia en la circulación tiene consecuencias graves. El movimiento anterógrado de la sangre se debe al hecho de que esta es incompresible. Grandes cantidades de aire llenan el corazón y detienen la circulación, lo que causa muerte súbita porque la mayor cantidad del aire es comprimida por los ventrículos que se contraen, en lugar de impulsarla por las arterias. Las cantidades pequeñas de aire se despejan del corazón con la sangre, pero las burbujas se alojan en los vasos sanguíneos pequeños. La capilaridad superficial de las burbujas aumenta mucho la resistencia al flujo sanguíneo y este se reduce o detiene. El bloqueo de los vasos pequeños en el cerebro genera anomalías neurológicas graves, incluso letales. El tratamiento con oxígeno hiperbárico (véase cap. 35) es valioso porque la presión reduce el tamaño de los émbolos gaseosos. En animales de experimentación, la cantidad de aire que produce una embolia gaseosa letal es muy variable, según la parte y la velocidad con la cual entre en las venas. A veces es posible inyectar hasta 100 ml sin efectos adversos, mientras que en otras situaciones, una embolia de solo 5 ml resulta letal.

MEDICIÓN DE LA PRESIÓN VENOSA

La **presión venosa central** es sensible de medirse de manera directa mediante la inserción de un catéter en las grandes venas del tórax. La **presión venosa periférica** se relaciona bien con la presión venosa central en la mayor parte de las situaciones. Para medir la presión venosa periférica, se introduce en una vena del brazo una aguja conectada a un manómetro que contiene solución salina. La vena periférica debe estar al nivel de la aurícula derecha (un punto intermedio en el diámetro torácico desde la espalda en decúbito dorsal). Los valores obtenidos en milímetros de solución salina pueden convertirse en milímetros de mercurio (mmHg) si se dividen por 13.6 (la densidad del mercurio). La cantidad en que la presión venosa periférica rebase la presión venosa central aumenta con la distancia en las venas desde el corazón. La presión media normal en la vena antecubital es de 7.1 mmHg, comparada con una presión media de 4.6 mmHg en las venas centrales.

Puede hacerse una estimación bastante precisa de la presión venosa sin equipo alguno, tan solo con notar la altura hasta la cual se distienden las venas del cuello cuando el sujeto se acuesta con la cabeza un poco elevada sobre el corazón. La distancia vertical entre la aurícula derecha y el lugar en que se colapsa la vena (sitio donde la presión es cero) corresponde a la presión venosa en milímetros de sangre.

La presión venosa central disminuye durante la respiración con presión negativa y choque. Aquélla aumenta en la respiración con presión positiva, pujo, expansión del volumen sanguíneo e insuficiencia cardiaca. En la insuficiencia cardiaca congestiva avanzada o en caso de obstrucción de la vena cava superior, la presión en la vena antecubital puede llegar a valores de 20 mmHg o más.

CIRCULACIÓN LINFÁTICA Y VOLUMEN DEL LÍQUIDO INTERSTICIAL

CIRCULACIÓN LINFÁTICA

En estados normales, la salida de líquido rebasa la entrada a través de las paredes capilares, pero el líquido adicional ingresa a los linfáticos y regresa por ellos hacia la sangre. Esto impide que se eleve la presión del líquido intersticial y promueve el recambio del líquido hístico. El flujo linfático normal en 24 h es de 2 a 4 L.

Los vasos linfáticos se dividen en dos tipos: linfáticos iniciales y linfáticos colectores (fig. 31-32). Los primeros carecen de válvulas y músculo liso en las paredes, y se encuentran en regiones, como el intestino o el músculo estriado. Tal vez el líquido hístico entre en ellos a través de uniones laxas entre las células endoteliales que forman sus paredes. Al parecer, el líquido es empujado por las contracciones musculares de los órganos, y por la contracción de arteriolas y vénulas, con las cuales se relacionan a menudo. Tal líquido drena en los linfáticos colectores, que tienen válvulas y músculo liso en las paredes; se contraen de manera peristáltica; esto impulsa la linfa por los vasos. El flujo de los linfáticos colectores es favorecido, además, por el movimiento del músculo estriado, la presión intratorácica negativa durante la inspiración y el efecto de succión del flujo sanguíneo de alta velocidad en las venas donde los linfáticos terminan. Sin embargo, las contracciones son el principal factor que impulsa la linfa.

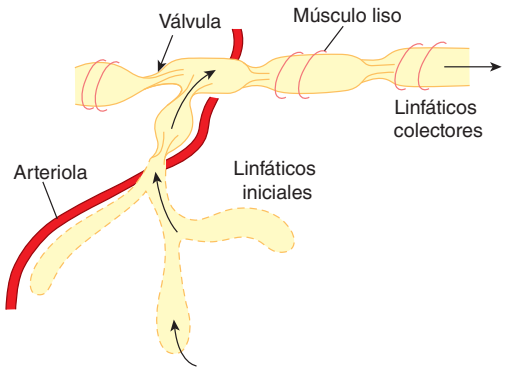


FIGURA 31-32 Esquema del sistema linfático. El segmento inicial de los linfáticos comprende estructuras muy permeables sin músculos de fibra lisa ni válvulas. El flujo unidireccional se realiza en los linfáticos colectores que tienen el aspecto de una cadena de cuentas, por la presencia de válvulas regulares. Los linfáticos suelen estar muy cerca de los vasos sanguíneos, cuya contracción también induce el flujo en el sistema linfático.

OTRAS FUNCIONES DEL SISTEMA LINFÁTICO

Cantidades apreciables de proteína entran en el líquido intersticial en el hígado y el intestino, y cantidades menores lo hacen desde la sangre de otros tejidos. Las macromoléculas entran a los linfáticos, tal vez por las uniones entre las células endoteliales, y las proteínas regresan a la corriente sanguínea a través de los linfáticos. La cantidad de proteína que retorna de esta manera en un día es igual a 25 a 50% de la proteína plasmática total circulante. El transporte de los ácidos grasos de cadena larga y el colesterol absorbidos desde el intestino por los linfáticos se describe en el capítulo 26.

VOLUMEN DEL LÍQUIDO INTESTINAL

La cantidad de líquido en los espacios intersticiales depende de: la presión capilar, presión del líquido intersticial, presión oncótica, coeficiente de filtración capilar, número de capilares activos, flujo linfático y volumen total de líquido extracelular (ECF). La proporción entre la resistencia venular precapilar y poscapilar también es importante. La constricción precapilar disminuye la presión de filtración, mientras la constricción poscapilar la eleva. Los cambios en cualquiera de estas variables producen cambios en el volumen del líquido intersticial. Los factores que fomentan el aumento de dicho volumen se resumen en el **cuadro 31-12**. El **edema** es la acumulación de líquido intersticial en cantidades excesivas.

En los tejidos activos, la presión capilar se incrementa, a menudo hasta el punto de sobrepasar la presión oncótica a todo lo largo del capilar. Además, los metabolitos con actividad osmótica pueden acumularse de manera temporal en el líquido intersticial porque es imposible eliminarlos a la velocidad que se producen. A medida que estos se acumulan, ejercen un efecto osmótico que disminuye la magnitud del gradiente osmótico generado por la presión oncótica. Por tanto, la cantidad de líquido que sale de los capilares aumenta mucho y la cantidad que entra se reduce. El flujo linfático se incrementa; esto disminuye el volumen de líquido, que de otra manera se acumularía, pero el ejercicio del músculo, por ejemplo, incrementa más el volumen hasta 25%.

El líquido intersticial tiende a acumularse en las regiones en declive por efecto de la gravedad. En posición vertical, los capilares de las piernas están protegidos de la presión arterial alta por las arteriolas, pero la presión venosa elevada se transmite a ellos por las vénulas. Las contracciones del músculo estriado preservan la presión venosa baja porque bombean la sangre al corazón (véase antes) cuando el individuo se mueve; sin embargo, si permanece de pie por periodos prolongados, al final se acumula líquido y aparece el edema. Los tobillos también se hinchan durante viajes prolongados cuando los viajeros permanecen sentados por largo tiempo con los pies en declive. La obstrucción venosa contribuye al edema en estas situaciones.

Siempre que hay retención anómala de sal en el organismo, también se retiene agua. La sal y el agua se distribuyen en todo el líquido extracelular y, como el volumen de líquido intersticial aumenta, como consecuencia hay predisposición al edema. La retención de sal y agua es un factor en el edema presente en la insuficiencia cardiaca, la nefrosis y la cirrosis, pero también existen variaciones en los mecanismos que regulan el desplazamiento de líquido a través de las paredes capilares en estas enfermedades. Por ejemplo, en la insuficiencia cardiaca congestiva, la presión venosa casi siempre se eleva, con un incremento consecuente en la presión capilar. En la cirrosis hepática, la presión oncótica es baja porque la síntesis hepática de proteínas plasmáticas disminuye y, en la nefrosis, la presión oncótica es baja por la pérdida de grandes cantidades de proteína en la orina.

CUADRO 31-12 Causas del aumento en el volumen de líquido intersticial y edema

Aumento en la presión de filtración
Constricción venular
Aumento de presión venosa (insuficiencia cardiaca, válvulas con insuficiencia, obstrucción venosa, aumento del volumen del líquido extracelular [ECF] total, efecto de la gravedad, etc.)
Descenso del gradiente de presión osmótica a través del capilar
Disminución de concentración plasmática de proteína
Acumulación de sustancias con actividad osmótica en el espacio intersticial
Aumento de la permeabilidad capilar
Sustancia P
Histamina y sustancias relacionadas
Cininas, etc.
Flujo linfático inadecuado

Otra causa de edema es el drenaje linfático inadecuado. El edema originado por la obstrucción linfática se denomina **linfedema** y el líquido de este edema tiene un alto contenido proteínico. Si persiste, causa un trastorno inflamatorio crónico que conduce a la fibrosis del tejido intersticial. Una causa de linfedema es la mastectomía radical, durante la cual se extirpan los ganglios linfáticos axilares y esto reduce el drenaje linfático. En la filariasis, los gusanos parásitos migran a los linfáticos y los obstruyen. Con el tiempo, la acumulación de líquido más la reacción del tejido dan origen a la hinchazón masiva, casi siempre en las piernas o el escroto (**elefantiasis**).

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La sangre consiste en una suspensión de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en un líquido rico en proteínas conocido como plasma.
- Las células sanguíneas se originan en la médula ósea y están sujetas a renovación regular; la mayoría de las proteínas plasmáticas se sintetiza en el hígado.
- La hemoglobina, almacenada en los eritrocitos, transporta oxígeno a los tejidos periféricos. La hemoglobina fetal está especializada para facilitar la difusión de oxígeno de la madre al feto durante el desarrollo. Las formas mutantes de hemoglobina causan anomalías eritrocíticas y anemia.
- Los oligosacáridos de estructuras complejas, específicos por grupos de individuos, constituyen la base del sistema ABO de grupos sanguíneos. Los oligosacáridos del grupo sanguíneo AB, así como otras moléculas de grupo sanguíneo, pueden inducir la producción de anticuerpos en sujetos no expuestos antes, luego de transfusiones inapropiadas, con consecuencias potencialmente graves consecutivas a la aglutinación de los eritrocitos.
- La sangre fluye del corazón a las arterias y las arteriolas, de allí a los capilares y, al final, a vénulas y venas para regresar al corazón. Cada segmento de la vasculatura tiene propiedades contráctiles

específicas y mecanismos reguladores con una participación fisiológica. Los principios físicos de la presión, la tensión de la pared y el calibre vascular regulan el flujo sanguíneo en cada segmento de la circulación.

- La transferencia de oxígeno y nutrientes de la sangre a los tejidos, así como la recolección de desechos metabólicos, ocurre solo en los lechos capilares.
- El líquido también sale de la circulación a través de las paredes capilares. Una parte se reabsorbe; el resto entra al sistema linfático, el cual al final drena en las venas subclavias para regresar al líquido a la corriente sanguínea.
- La hipertensión es el aumento en la presión sanguínea media, casi siempre es crónica y frecuente en los seres humanos; puede tener consecuencias graves si no se trata. Casi todos los casos de hipertensión son de causa desconocida, pero varias mutaciones génicas explican modalidades inusuales de la enfermedad y aportan información sobre los mecanismos que controlan la dinámica del sistema circulatorio y su integración a otros órganos.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. ¿Cuál de los siguientes tiene el área transversal *total* más grande de todo el cuerpo?
   A. Arterias
   B. Arteriolas
   C. Capilares
   D. Vénulas
   E. Venas.
2. El flujo linfático del pie:
   A. aumenta cuando un individuo se levanta de decúbito y se pone de pie
   B. se incrementa si se masajea el pie
   C. aumenta cuando la permeabilidad capilar disminuye
   D. se reduce si las válvulas de las piernas son incompetentes
   E. disminuye con el ejercicio.
3. La presión en un capilar del músculo estriado es de 35 mmHg en el extremo arteriolar y de 14 mmHg en el venular. La presión intersticial es de 0 mmHg. La presión coloidosmótica es de 25 mmHg en el capilar y de 1 mmHg en el intersticio. La fuerza neta que produce el movimiento del líquido a través de la pared capilar en el extremo arteriolar es de:
   A. 3 mmHg hacia fuera del capilar
   B. 3 mmHg hacia el interior del capilar
   C. 10 mmHg hacia fuera del capilar
   D. 11 mmHg hacia fuera del capilar
   E. 11 mmHg hacia dentro del capilar.
4. La velocidad del flujo sanguíneo:
   A. es mayor en los capilares que en las arteriolas
   B. es mayor en las venas que en las vénulas
   C. es mayor en las venas que en las arterias
   D. cae a cero en la aorta descendente durante la diástole
   E. se reduce en un área constreñida de un vaso sanguíneo.
5. Cuando aumenta el radio de los vasos de resistencia, ¿cuál de los siguientes se incrementa?
   A. Presión sanguínea sistólica
   B. Presión sanguínea diastólica
   C. Viscosidad sanguínea
   D. Hematocrito
   E. Flujo sanguíneo capilar.
6. Paciente de 30 años de edad que acude a su médico familiar y refiere cefalea y vértigo. Un estudio sanguíneo indica que su hematocrito es de 55% y se diagnostica policitemia. ¿Cuál de las variables siguientes también debería aumentar?
   A. La presión sanguínea media
   B. El radio de los vasos de resistencia
   C. El radio de los vasos de capacitancia
   D. La presión venosa central
   E. El flujo sanguíneo capilar.
7. Un farmacólogo descubre un fármaco que estimula la producción de receptores para factor de crecimiento endotelial vascular. Está emocionado porque este compuesto podría ser valioso en el tratamiento de:
   A. cardiopatia coronaria
   B. cáncer
   C. enfisema
   D. diabetes insípida
   E. dismenorrea.
8. ¿Por qué cambia la respuesta dilatadora a la acetilcolina inyectada, a otra respuesta constrictora como daño al endotelio?
   A. Se genera más sodio
   B. Se genera más bradicinina
   C. El daño hace que disminuya el pH de las capas restantes de la arteria
   D. El daño aumenta la producción de endotelina por el endotelio
   E. El daño interfiere en la producción de óxido nítrico por el endotelio.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Ando J, Yamamoto K: Flow detection and calcium signaling in vascular endothelial cells. Cardiovasc Res 2013;99:260.

Curry, RE, Adamson RH: Vascular permeability modulation at the cell, microvessel, or whole organ level: towards closing gaps in our knowledge. Cardiovasc Res 2010;87:218.

de Montalembert M: Management of sickle cell disease. Br Med J 2008;337:626.

Miller JL: Signaled expression of fetal hemoglobin during development. Transfusion 2005;45:1229.

Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N: Hereditary spherocytosis. Lancet 2008;372:1411.

Semenza GL: Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: Mechanisms of blood vessel formation and remodeling. J Cell Biochem 2007;102:840.

CAPÍTULO 32

Mecanismos reguladores cardiovasculares

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Esbozar los mecanismos neurales que controlan la presión sanguínea arterial y la frecuencia cardiaca, incluidos los receptores; vías aferentes y eferentes; vías integradoras centrales, así como mecanismos efectores implicados.
- Describir los efectos directos del dióxido de carbono y la hipoxia sobre el área rostral ventrolateral del bulbo raquídeo.
- Describir cómo contribuye el proceso de autorregulación al control del calibre vascular.
- Identificar los factores paracrinos y las hormonas que regulan el tono vascular, sus fuentes y mecanismos de acción.

INTRODUCCIÓN

Los seres humanos y otros mamíferos han desarrollado múltiples mecanismos reguladores cardiovasculares. Estos aumentan el suministro sanguíneo a los tejidos activos e incrementan o disminuyen la pérdida de calor corporal mediante la redistribución de la sangre. En presencia de desafíos como una hemorragia, preservan el flujo sanguíneo al corazón y al cerebro. Cuando el desafío que se enfrenta es grave. El flujo hacia estos órganos se mantiene a expensas de la circulación en el resto del organismo.

Los ajustes circulatorios se realizan mediante la modificación del gasto de la bomba (corazón), cambio en el diámetro de los vasos de resistencia (sobre todo las arteriolas) o modificación de la cantidad de sangre acumulada en los vasos de capacitancia (las venas). La regulación del gasto cardiaco se describe en el capítulo 30. El calibre de las arteriolas se ajusta en parte por autorregulación (cuadro 32-1). También aumenta en los tejidos activos por efecto de metabolitos vasodilatadores de producción local, se modifica por sustancias secretadas en el endotelio y se somete a la regulación sistémica de sustancias vasoactivas circulantes y los nervios que llegan a las arteriolas. Asimismo, el calibre de los vasos de capacitancia se modifica por las sustancias vasoactivas circulantes y por nervios vasomotores. Los mecanismos reguladores sistémicos tienen acción sinérgica con los procesos locales y ajustan las respuestas vasculares en todo el cuerpo.

Los términos **vasoconstricción** y **vasodilatación** casi siempre se utilizan para referirse a la constricción y la dilatación de los vasos de resistencia. Los cambios en el calibre de las venas se denominan de manera específica **venoconstricción** y **venodilatación**.

Biblioteca Médica Virtual

CONTROL NERVIOSO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

INERVACIÓN DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

La mayor parte de los vasos constituyen ejemplos de órganos efectores del sistema autónomo que reciben fibras de la división simpática, pero no de la parasimpática del sistema nervioso autónomo. Las fibras noradrenérgicas simpáticas terminan en los vasos sanguíneos en todas partes del organismo para mediar la vasoconstricción. Además de su inervación vasoconstrictora, los vasos de resistencia del músculo estriado están inervados por fibras vasodilatadoras, que aunque viajan con los nervios simpáticos, son colinérgicas (**sistema vasodilatador colinérgico simpático**). Los nervios mencionados son inactivos en el reposo, pero se activan durante el estrés o el ejercicio. No se cuenta con pruebas de un sistema vasodilatador colinérgico simpático en seres humanos; es más probable que la dilatación de los vasos de músculo estriado en respuesta a la activación del sistema nervioso simpático dependa de las acciones de la adrenalina

liberada por la médula suprarrenal. La activación de los receptores adrenérgicos β_2 en los vasos que llevan sangre al músculo estriado induce la vasodilatación.

Se conocen algunas excepciones de la norma de que solo el sistema nervioso simpático controla el músculo liso de vasos. Las arterias en el tejido eréctil de los órganos de la reproducción, del útero y algunos vasos de la cara y los vasos de las glándulas salivales, también pueden ser controlados por nervios parasimpáticos.

Aunque las arteriolas y los otros vasos de resistencia tienen inervación más densa, todos los vasos sanguíneos, salvo los capilares y las vénulas, contienen músculo liso y reciben fibras nerviosas motoras de la división simpática del sistema nervioso autónomo. Las fibras que llegan a los vasos de resistencia regulan el flujo sanguíneo en los tejidos y la presión sanguínea. Las fibras que van a los vasos de capacitancia venosa varían el volumen de sangre "almacenado" en las venas. La inervación de la mayoría de las venas es escasa, pero las esplácnicas están bien inervadas. La venoconstricción se produce por estímulos que también activan los nervios vasoconstrictores de las arteriolas. El descenso resultante en la capacidad venosa aumenta el retorno venoso, lo cual desplaza la sangre a la parte arterial de la circulación.

Cuando se seccionan los nervios simpáticos (**simpatectomía**), se dilatan los vasos sanguíneos. Uno de los muchos factores que median la constricción o la vasodilatación de los vasos es un cambio en el nivel de actividad (aumento o disminución) en los impulsos de nervios simpáticos **(cuadro 32-1)**.

CUADRO 32-1 Resumen de factores que afectan el calibre de las arteriolas

Constricción	Vasodilatación
Factores locales	
Disminución de temperatura local	Aumento de CO_2 y disminución de O_2
Autorregulación	Aumento de K^+, adenosina, lactato
	Descenso de pH loca
	Aumento de temperatura local
Productos endoteliales	
Endotelina-1	Óxido nítrico
Liberación local de serotonina plaquetaria	Cininas
Tromboxano A_2	Prostaciclina
Agentes neurohumorales circulantes	
Adrenalina (salvo en músculo estriado e hígado)	Adrenalina en músculo estriado e hígado
Noradrenalina	Proteína relacionada con el gen de la calcitonina
Arginina vasopresina	Sustancia P
Angiotensina II	Histamina
Sustancia de tipo digital endógena	Péptido auricular natriurético
Neuropéptido Y	Péptido intestinal vasoactivo
Factores neurales	
Aumento en la descarga de nervios simpáticos	Disminución de la descarga de los nervios simpáticos
	Activación de nervios vasodilatadores colinérgicos simpáticos para la vasculatura del músculo esquelético de las extremidades

INERVACIÓN DEL CORAZÓN

El corazón es un ejemplo de órgano efector que recibe influencias antagónicas de las divisiones simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo. La liberación de noradrenalina desde los nervios simpáticos posganglionares activa los receptores adrenérgicos β_1 del corazón, en particular en los nódulos sinoauricular (SA), auriculoventricular (AV), el tejido de conducción de His-Purkinje y el tejido contráctil de aurículas y ventrículos. En respuesta a la estimulación de nervios simpáticos, aumentan la frecuencia cardiaca (**cronotropismo**); la velocidad de transmisión en el tejido de conducción del corazón (**dromotropismo**) y la potencia de la contracción ventricular (**inotropismo**). Por otra parte, la liberación de acetilcolina desde los nervios parasimpáticos posganglionares (como el neurogástrico) activa los receptores nicotínicos del corazón, en particular en los nódulos SA y AV y el músculo auricular. En respuesta a la estimulación del nervio neumogástrico, disminuye la frecuencia cardiaca, la velocidad de transmisión por el nódulo AV y la contractilidad auricular.

La descripción anterior es una explicación demasiado simplista del control de la función del corazón por parte del sistema nervioso autónomo. En las terminaciones de los nervios de ese tipo se detectan receptores adrenérgicos y colinérgicos que modulan la liberación del transmisor desde las terminaciones nerviosas. Por ejemplo, la liberación de acetilcolina desde las terminaciones del nervio neumogástrico inhibe la liberación de noradrenalina de las terminaciones de nervios simpáticos, de modo que ello intensifica los efectos de activación del nervio vago o neumogástrico en el corazón.

Se advierte un grado moderado de descarga tónica en los nervios simpáticos del corazón en reposo, pero se advierte enorme descarga vagal tónica (**tono vagal**) en seres humanos y otros animales de gran peso. Después de la administración de antagonistas de los receptores colinérgicos nicotínicos como la atropina, la frecuencia cardiaca en seres humanos aumenta desde 70 latidos, que es la cifra normal en reposo, a 150 a 180 latidos por minuto (lpm), porque ningún elemento antagoniza al tono simpático. En seres humanos en quienes se bloquean los sistemas noradrenérgico y colinérgico la frecuencia es de casi 100 lpm.

CONTROL CARDIOVASCULAR

El aparato cardiovascular está sometido a influencias nerviosas que provienen de diversas zonas del tronco encefálico, prosencéfalo y corteza insular. Dicho tronco recibe incluso retroalimentación de receptores sensitivos en los vasos (como barorreceptores y quimiorreceptores). En la **figura 32-1** se muestra un modelo simplificado del circuito de control por retroalimentación. El aumento en las señales nerviosas del tallo encefálico a los nervios simpáticos reduce el diámetro vascular (constricción arteriolar), incrementa el volumen por latido y la frecuencia cardiaca, lo cual contribuye a la elevación de la presión sanguínea. A su vez, esto causa un aumento

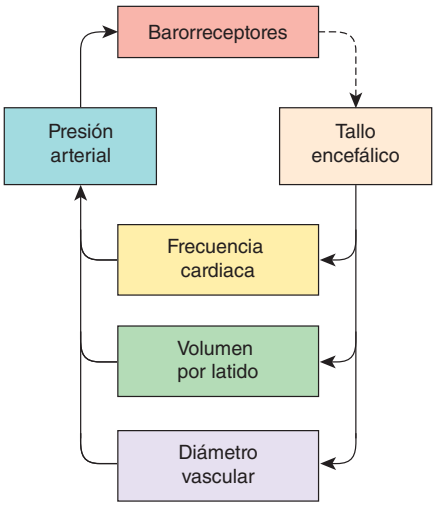


FIGURA 32-1 Control de la presión arterial por retroalimentación. La señal excitadora del tallo encefálico a los nervios simpáticos que van al corazón y a la vasculatura, aumenta la frecuencia cardiaca y el volumen por latido, y disminuye el diámetro vascular. En conjunto, estos efectos aumentan la presión arterial, lo cual activa el reflejo barorreceptor para reducir la actividad en el tallo encefálico.

en la actividad de los barorreceptores, que emiten señales al tallo encefálico para disminuir las señales nerviosas hacia los nervios simpáticos.

La vasoconstricción y la disminución en la cantidad de sangre en los reservorios venosos casi siempre acompañan a los aumentos en la constricción arteriolar, aunque los cambios en los vasos de capacitancia no siempre son paralelos a las variaciones en los vasos de resistencia. En presencia de un incremento en la actividad nerviosa simpática en el corazón y la vasculatura, casi siempre hay un decremento relacionado en la actividad de las fibras vagales que van al corazón. En cambio, un descenso en la actividad simpática genera vasodilatación, reducción de la presión sanguínea y aumento en el almacenamiento sanguíneo en los reservorios venosos. Por lo general disminuye de manera concomitante la frecuencia cardiaca, pero esto se debe sobre todo a la estimulación de la inervación vagal del corazón.

CONTROL BULBAR DEL APARATO CARDIOVASCULAR

Una de las principales fuentes de señales excitadoras de los nervios simpáticos que controlan la vasculatura son las neuronas situadas cerca de la superficie pial en el bulbo raquídeo, en su parte **rostral ventrolateral** (**RVLM**; fig. 32-2). A veces, esta región se denomina área vasomotora. Los axones de las neuronas de la región rostral ventrolateral del bulbo raquídeo se dirigen en sentido dorsal y medial, luego descienden en la columna lateral de la médula espinal a la columna gris intermediolateral (IML) toracolumbar. Aquéllas contienen feniletanolamina*N*-metiltransferasa (PNMT; véase cap. 7), pero parece que el transmisor excitador que secretan es glutamato y no adrenalina. La compresión neurovascular de la región rostral ventrolateral del bulbo raquídeo se ha vinculado a veces con hipertensión esencial en seres humanos (recuadro clínico 32-1).

La actividad de las neuronas de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo depende de muchos factores (cuadro 32-2). No solo incluye las fibras muy importantes de los barorreceptores arteriales y venosos, sino también las fibras de otras partes del sistema nervioso, y de quimiorreceptores carotídeos y aórticos. Además, algunos estímulos actúan en forma directa en las neuronas de RVLM para acelerar su frecuencia de descarga.

Hay haces descendentes desde la corteza cerebral (sobre todo la corteza límbica) al área vasomotora, que tienen un relevo en el hipotálamo. Estas fibras son las encargadas del aumento en la presión sanguínea y la taquicardia que producen las emociones, como la excitación sexual y la ira. Las conexiones entre el hipotálamo y el área vasomotora son recíprocas, con aferentes del tallo encefálico que cierran el circuito.

La distención pulmonar induce vasodilatación y disminución de la presión sanguínea. Esta respuesta está mediada por las aferentes vagales de los pulmones que inhiben RVLM y actividades de los nervios simpáticos. Por lo general, el dolor causa aumento de la presión arterial por impulsos aferentes de la formación reticular, que convergen en la región rostral ventrolateral del bulbo raquídeo. Sin embargo, el dolor intenso y prolongado tal vez origine vasodilatación y lipotimia. La actividad en las aferentes de músculos en el ejercicio puede tener un efecto presor similar a través de la vía hacia la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo. La respuesta presora a la estimulación de nervios aferentes somáticos se denomina **reflejo somatosimpático**.

El bulbo raquídeo es un sitio importante de origen de señales excitadoras hacia las neuronas motoras vagales cardiacas en el núcleo ambiguo (fig. 32-3). En el cuadro 32-3 se resumen las situaciones que influyen en la frecuencia cardiaca. En general, los estímulos que aumentan esta última también elevan la presión sanguínea, mientras aquellos que disminuyen la frecuencia cardiaca, reducen la presión arterial. Sin embargo, hay excepciones, como la hipotensión y la taquicardia generadas por la estimulación de los receptores auriculares de estiramiento y la generación de hipertensión y bradicardia por el aumento en la presión intracraneal.

BARORRECEPTORES

Los **barorreceptores** son receptores de estiramiento en las paredes del corazón y los vasos sanguíneos. Los **receptores del seno carotídeo** y el **cayado aórtico** vigilan la circulación arterial. También existen receptores en las paredes de las aurículas derecha e izquierda, a la entrada de la vena cava superior, la vena cava inferior y las venas pulmonares, así como en la circulación pulmonar. El conjunto de estos receptores en la parte de baja presión de la circulación se denomina **receptores cardiopulmonares**.

El seno carotídeo es una pequeña dilatación de la arteria carótida interna, justo arriba de la bifurcación de la arteria carótida primitiva en sus ramas externa e interna (fig. 32-4). Los barorreceptores se ubican en esta dilatación; asimismo, se encuentran en la pared del cayado aórtico. Los receptores se sitúan en la adventicia de los vasos. Las fibras nerviosas aferentes del seno carotídeo forman una rama distinta del nervio glosofaríngeo, el **nervio del seno carotídeo**. Las fibras del cayado aórtico forman una rama del nervio vago, el **nervio depresor aórtico**.

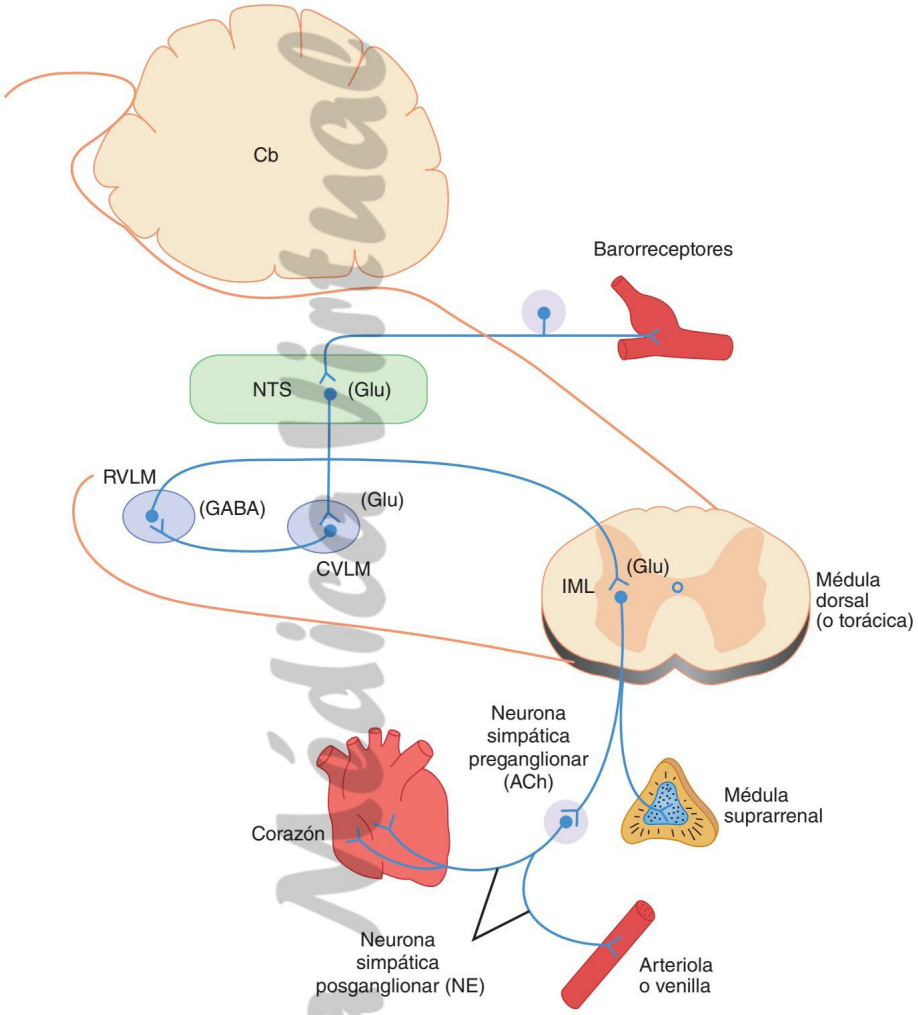


FIGURA 32-2 Vías nerviosas básicas que intervienen en el control de la presión arterial. El esquema indica un corte parasagital del tronco encefálico y sus conexiones con la médula dorsal (torácica). La porción ventrolateral dorsal del bulbo (RVLM) es una de las zonas que mayormente generan estímulos excitadores de entrada a nervios simpáticos que controlan los vasos. Dichas neuronas reciben estímulos inhibidores de los barorreceptores a través de neuronas inhibidoras (GABAérgicas) a la porción ventrolateral caudal del bulbo raquídeo (CVLM). El núcleo del fascículo solitario (NTS) es el sitio en que terminan las fibras aferentes barorreceptoras que liberan glutamato. ACh, acetilcolina; GABA, ácido γ aminobutírico; Glu, glutamato; IML, columna neuronal intermediolateral; NE, noradrenalina.

Los barorreceptores se estimulan por distensión de las estructuras en las cuales se localizan; por ello, emiten señales a mayor velocidad cuando se eleva la presión en estas estructuras. Sus fibras aferentes pasan por los nervios glosofaríngeo y vago hacia el bulbo raquídeo. La mayoría termina en el núcleo del haz solitario y el transmisor excitador que secretan es el glutamato (fig. 32-2). Las proyecciones excitadoras (glutamato) se extienden del **núcleo del haz solitario** a la parte **ventrolateral caudal del bulbo raquídeo** (**CVLM**), donde estimulan a las neuronas inhibidoras secretoras de ácido aminobutírico γ (GABA) que se proyectan a la región rostral ventrolateral del bulbo raquídeo. Las proyecciones excitadoras también se extienden del núcleo del haz solitario a las neuronas motoras vagales en el núcleo ambiguo y el núcleo motor dorsal (fig. 32-3). Por tanto, el aumento en la descarga del barorreceptor *inhibe* la descarga tónica de los nervios simpáticos y *excita* los nervios vagales del corazón. Estos cambios nerviosos generan vasodilatación, venodilatación, caída de la presión sanguínea, bradicardia y disminución del gasto cardiaco.

ACTIVIDAD NERVIOSA DE LOS BARORRECEPTORES

Los barorreceptores son más sensibles a la presión pulsátil que a la presión constante. Un declive en la presión del pulso sin cambio en la presión media reduce la velocidad de descarga del barorreceptor, que da lugar a incremento de la presión sanguínea y taquicardia. Con cifras normales de presión arterial (presión media cercana a 100 mmHg), aparece una salva de potenciales de acción en una sola fibra del barorreceptor durante la sístole, pero hay pocos potenciales de acción en la diástole temprana (fig. 32-5). Con presiones medias menores, este cambio fásico en la activación es aún más marcado, con actividad solo durante la sístole. Con estas presiones bajas, la

Digital Médica Virtual

RECUADRO CLÍNICO 32-1

Hipertensión esencial y compresión neurovascular de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo (RVLM)

En casi 80% de los pacientes con presión arterial alta, se desconoce la causa de la hipertensión; en estos casos, se dice que tienen **hipertensión esencial** (véase cap. 31). Hay datos disponibles que apoyan la idea de que la **compresión neurovascular** de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo se relaciona con hipertensión esencial en algunas personas. Por ejemplo, las personas con un schwannoma (neuroma del acústico) o un meningioma que esté muy cerca de RVLM tienen también hipertensión arterial. La angiografía por resonancia magnética (MRA) se ha usado para comparar la incidencia de compresión neurovascular en sujetos hipertensos y normotensos, y para relacionar los índices de actividad nerviosa simpática con la presencia o ausencia de compresión. Algunos de estos estudios mostraron mayor incidencia de la coexistencia de compresión neurovascular e hipertensión esencial, en comparación con otras modalidades de hipertensión o presión arterial normal; sin embargo, otros mostraron la presencia de compresión en sujetos normotensos. Por otro lado, hubo marcada relación positiva entre la presencia de compresión neurovascular y aumento de la actividad simpática.

AVANCES TERAPÉUTICOS

En el decenio de 1970, el doctor Peter Jannetta, un neurocirujano de Pittsburg, Pennsylvania, desarrolló una técnica para la "descompresión microvascular" del bulbo raquídeo en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y el espasmo hemifacial, que él atribuía a la compresión pulsátil de las arterias vertebral y cerebral posteroinferior sobre el V y el VII pares craneales. El desplazamiento de las arterias para alejarlas de los nervios conducía a la reversión de los síntomas neurológicos en muchos casos. Algunos de estos pacientes también eran hipertensos y tuvieron reducciones posoperatorias en la presión arterial. Más tarde, unos cuantos estudios en seres humanos hallaron que la descompresión quirúrgica de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo a veces aliviaba la hipertensión. Han surgido también señalamientos que la hipertensión cede después de descompresión quirúrgica en sujetos con un schwannoma o meningioma muy junto a un RVLM.

velocidad general de activación se reduce de manera considerable. El umbral para inducir actividad en el nervio del seno carotídeo es cercano a 50 mmHg; la acción máxima ocurre con 200 mmHg con actividad a través del ciclo cardiaco.

Cuando se aísla un seno carotídeo y se perfunde, y hay desnervación de los demás barorreceptores, no hay descarga en las fibras aferentes del seno perfundido y no ocurre caída de la presión sanguínea ni de la frecuencia cardiaca del animal cuando la presión de perfusión es < 30 mmHg (fig. 32-6). En el seno carotídeo, con presiones de perfusión de 70 a 110 mmHg hay una relación casi lineal entre la presión de perfusión y la reducción súbita de la presión sanguínea sistémica y la frecuencia cardiaca. Con presiones de perfusión > 150 mmHg ya no hay un aumento adicional en la respuesta, tal vez porque la frecuencia de descarga del barorreceptor y el grado de inhibición de la actividad nerviosa simpática son máximos.

CUADRO 32-2 Factores que afectan la actividad de la región rostral ventrolateral del bulbo (RVLM)

Estimulación directa
CO_2
Hipoxia
Señales excitadoras
Corteza a través del hipotálamo
Sustancia gris periacueductal mesencefálica
Formación reticular del tallo encefálico
Vías del dolor
Aferentes somáticas (reflejo somatosimpático)
Quimiorreceptores carotídeos y aórticos
Señales inhibidoras
Corteza a través del hipotálamo
Región ventrolateral caudal del bulbo
Núcleos del rafe caudal bulbar
Aferentes de distención pulmonar
Barorreceptores carotídeos, aórticos y cardiopulmonares

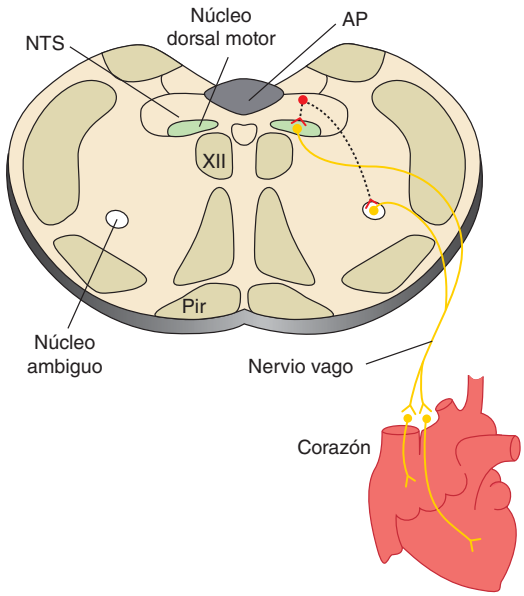


FIGURA 32-3 Vías básicas participantes en el control bulbar de la frecuencia cardiaca mediante el nervio vago. Las neuronas en el núcleo del fascículo solitario (NTS) establecen proyecciones y excitan las neuronas parasimpáticas preganglionares cardiacas, más bien en el núcleo ambiguo. Algunas se ubican también en el núcleo motor dorsal del vago; sin embargo, este último contiene sobre todo neuronas motoras vagales que se proyectan al tubo digestivo. AP, área postrema; Pir, pirámide; XII, núcleo del hipogloso.

CUADRO 32-3 Factores que afectan la frecuencia cardiaca

Frecuencia cardiaca acelerada por:
Disminución de actividad en barorreceptores arteriales
Aumento de actividad en receptores de estiramiento auricular
Inspiración
Excitación
Ira
La mayoría de los estímulos dolorosos
Hipoxia
Ejercicio
Hormonas tiroideas
Fiebre
Frecuencia cardiaca disminuida por:
Aumento en la actividad de los barorreceptores arteriales
Espiración
Temor
Aflicción
Estimulación de las fibras del dolor en el nervio trigémino
Aumento de presión intracraneal

Con base en la descripción previa, resulta evidente que los barorreceptores del lado arterial de la circulación, sus conexiones aferentes con las áreas cardiovasculares bulbares y las vías eferentes de estas áreas constituyan un mecanismo de retroalimentación refleja que estabiliza la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca. Cualquier caída en la presión sanguínea sistémica disminuye la descarga inhibidora en los nervios amortiguadores, con incremento compensador en la presión sanguínea y el gasto cardiaco. Cualquier aumento en la presión induce dilatación de las arteriolas y reduce el gasto cardiaco hasta que la presión sanguínea regresa a su nivel normal previo.

REAJUSTE DE BARORRECEPTORES

En la hipertensión crónica, el mecanismo reflejo barorreceptor se "reajusta" para mantener una presión sanguínea alta, en lugar de la normal. En estudios de perfusión en animales con hipertensión experimental, el incremento de la presión en el seno carotídeo aislado reduce la presión sistémica elevada; el descenso en la presión de perfusión incrementa la presión alta (fig. 32-6). Se sabe poco sobre cómo y por qué ocurre esto, pero el reajuste se presenta pronto en animales de experimentación; también este se revierte con rapidez, tanto en animales de experimentación como en situaciones clínicas.

FUNCIÓN DE LOS BARORRECEPTORES EN EL CONTROL DE LA PRESIÓN SANGUÍNEA A CORTO PLAZO

Los cambios en la frecuencia del pulso y la presión arterial que ocurren en seres humanos cuando se ponen de pie o se acuestan, se deben en mayor medida a los reflejos barorreceptores. La función de los receptores puede probarse mediante la vigilancia de los cambios en la frecuencia cardiaca en función del aumento de la presión

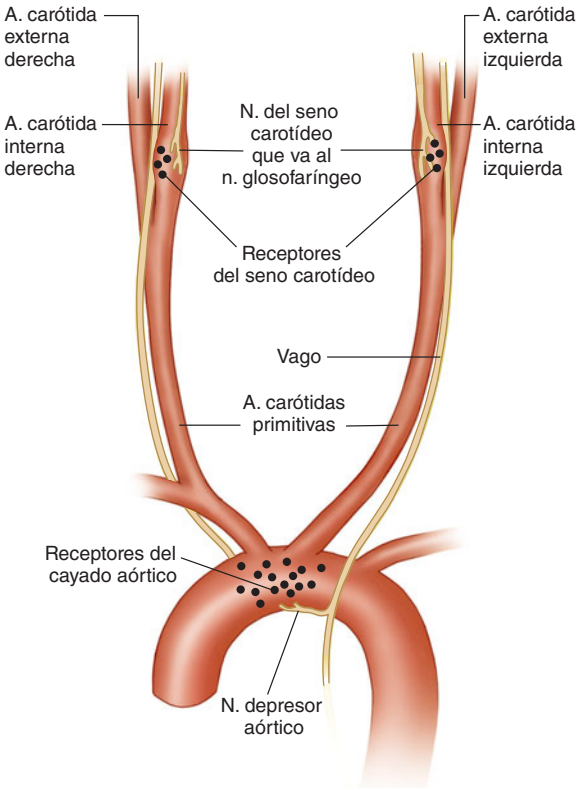


FIGURA 32-4 Áreas barorreceptoras en el seno carotídeo y el cayado aórtico. Un conjunto de barorreceptores (receptores de distensión o estiramiento) está situado en el seno carotídeo, que es una pequeña dilatación dentro de la arteria carótida interna, exactamente por arriba de la bifurcación de la arteria carótida primitiva en sus ramas interna y externa. Los receptores mencionados reciben fibras de una rama del nervio glosofaríngeo que es el nervio del seno carotídeo. Un segundo grupo de barorreceptores están en la pared del cayado aórtico; reciben fibras de una rama del nervio neumogástrico que es el nervio depresor aórtico.

arterial durante la infusión del agonista adrenérgico α fenilefrina. En la figura 32-7 se muestra una respuesta normal; desde una presión sistólica aproximada de 120 a 150 mmHg, hay una relación lineal entre la presión y la disminución de la frecuencia cardiaca (mayor intervalo RR). Los barorreceptores son muy importantes en el control de la presión arterial a corto plazo. La activación del reflejo permite los ajustes rápidos en la presión arterial como respuesta a cambios súbitos en el volumen sanguíneo, el gasto cardiaco o la resistencia periférica durante el ejercicio.

Al principio, la presión arterial se eleva de manera súbita después de la sección bilateral de los nervios barorreceptores o de lesiones bilaterales del núcleo del haz solitario. Sin embargo, luego de un tiempo la presión arterial media regresa casi a los niveles de control, pero hay enormes fluctuaciones en la presión durante el día. La eliminación del reflejo barorreceptor impide que un individuo responda a los estímulos que causan cambios súbitos en el volumen sanguíneo, el gasto cardiaco o la resistencia periférica, incluidos el ejercicio y los cambios posturales. A largo plazo, el cambio en la presión arterial causado por la pérdida del reflejo barorreceptor se denomina **hipertensión neurógena**.

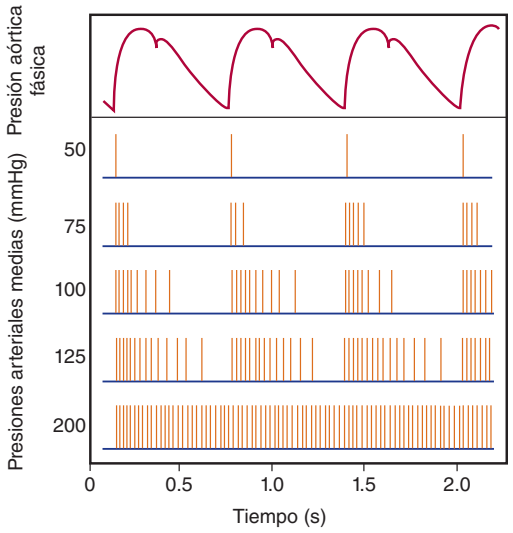


FIGURA 32-5 Descargas (líneas verticales) en una sola fibra nerviosa aferente del seno carotídeo con varios niveles de presión arterial media, graficadas contra los cambios en la presión aórtica en el tiempo. Los barorreceptores son muy sensibles a los cambios en la presión del pulso, como se muestra en el registro de la presión aórtica fásica. (Reproducido con autorización de Levy MN, Pappano AJ: *Cardiovascular Physiology*, 9th ed. Mosby, 2007.)

RECEPTORES AURICULARES DE ESTIRAMIENTO Y CARDIOPULMONARES

Los receptores de estiramiento en las aurículas son de dos tipos: los que emiten descargas sobre todo durante la sístole auricular (tipo A) y aquellos que generan descargas principalmente al final de la diástole, al momento del llenado auricular máximo (tipo B). La descarga de los barorreceptores tipo B aumenta cuando el retorno venoso se incrementa, y disminuye con la respiración con presión positiva, lo cual indica que estos barorreceptores responden sobre todo a la distensión de las paredes auriculares. Los ajustes circulatorios reflejos iniciados por el aumento en la descarga de la mayoría, si no en todos estos receptores, incluyen vasodilatación y reducción súbita de la presión arterial. Sin embargo, la frecuencia cardiaca se incrementa, en lugar de disminuir.

Los receptores en las superficies endocárdicas de los ventrículos se activan durante la distensión ventricular. La respuesta es bradicardia vagal e hipotensión, comparable a un reflejo barorreceptor. Es probable que los receptores de estiramiento del ventrículo izquierdo participen en la preservación del tono vagal que conserva la frecuencia cardiaca baja en reposo. Se conocen varias sustancias inductoras de los reflejos por la activación de quimiorreceptores cardiopulmonares y quizá participen en varios trastornos cardiovasculares **(recuadro clínico 32-2)**.

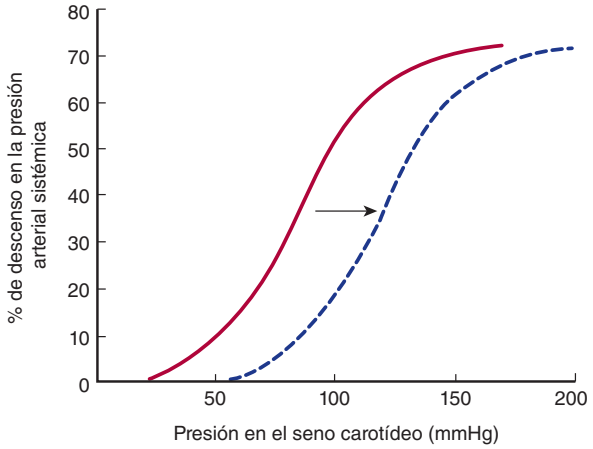


FIGURA 32-6 Caída de la presión arterial sistémica producida por incremento de varios valores de la presión en el seno carotídeo aislado. Línea continua: respuesta en un mono normal. **Línea punteada:** respuesta en un mono hipertenso que demuestra el reajuste del barorreceptor (flecha).

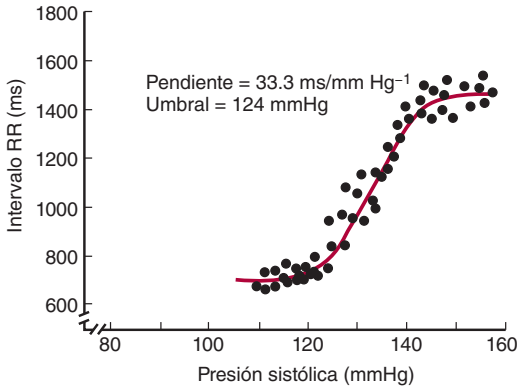


FIGURA 32-7 Descenso mediado por el barorreflejo en la frecuencia cardiaca durante la infusión de fenilefrina en un ser humano. Nótese que los valores del intervalo RR del electrocardiograma, los cuales se grafican en el eje vertical, guardan una proporción inversa con la frecuencia cardiaca. (Reproducido con autorización de Kotrly K *et al.*: Effects of Fentanyl-diazepam-nitrous oxide anaesthesia on arterial baroreflex control of heart rate in man. Br J Anaesth 1986;58:406.)

MANIOBRA DE VALSALVA

La función de los receptores puede valorarse mediante la vigilancia de los cambios en el pulso y la presión arterial que ocurren como respuesta a periodos breves de pujo (espiración forzada contra la glotis cerrada: la **maniobra de Valsalva**). Esta ocurre normalmente durante la tos, la defecación y el levantamiento de objetos pesados. La presión arterial se eleva al principio del pujo **(fig. 32-8)** porque el incremento de la presión intratorácica se agrega a la presión de la sangre en la aorta. Luego cae porque la presión intratorácica alta comprime las venas, lo cual disminuye el retorno venoso y el gasto cardiaco. Los descensos en la presión arterial y la presión del pulso inhiben a los barorreceptores; esto genera taquicardia y aumento en la resistencia periférica. Cuando la glotis se abre y la presión intratorácica regresa a la normalidad, el gasto cardiaco se restaura, pero los vasos periféricos están constreñidos. Por tanto, la presión arterial se eleva por arriba de lo normal, lo que estimula a los barorreceptores y causa bradicardia y disminución en la presión hasta valores normales.

RECUADRO CLÍNICO 32-2

Receptores cardiopulmonares quimiosensibles

Desde hace casi 150 años, se sabe que la activación de las fibras vagales C quimiosensibles en la región cardiopulmonar (p. ej., región yuxtacapilar de los alvéolos, ventrículos, aurículas, grandes venas y arteria pulmonar) causa bradicardia marcada, hipotensión y un periodo breve de apnea seguido de respiración rápida y superficial. Este patrón de respuesta se llama **reflejo de Bezold-Jarisch** y recibió los nombres de los individuos que comunicaron por primera vez estos datos. Tal reflejo puede inducirse con diversas sustancias, incluidas capsaicina, serotonina, fenilbiguanida y veratridina. Aunque al principio se consideró una curiosidad farmacológica, cada vez hay más evidencia que apoya la idea de que el reflejo de Bezold-Jarisch se activa durante algunas situaciones fisiopatológicas. Por ejemplo, este reflejo puede activarse durante la isquemia y la reperfusión miocárdicas como resultado del aumento en la producción de radicales de oxígeno y por agentes usados como contraste radiográfico para la angiografía coronaria. Esto quizá contribuya a la hipotensión que con frecuencia es una complicación resistente de esta enfermedad. La activación de receptores cardiopulmonares quimiosensibles tal vez también sea parte de un mecanismo de defensa que protege a las personas de peligros químicos tóxicos. La activación de los reflejos cardiopulmonares puede reducir la cantidad de contaminantes inspirados absorbidos en la sangre, lo cual protege los órganos vitales de la toxicidad potencial de dichos contaminantes y facilita su eliminación. Por último, el síndrome de lentitud cardiaca con hipotensión (**síncope vasovagal**) se ha atribuido a la activación del reflejo de Bezold-Jarisch. El síncope vasovagal puede aparecer después de permanecer mucho tiempo en posición vertical, lo cual genera estancamiento de la sangre en las extremidades inferiores y disminuye el volumen sanguíneo intracardiaco (también llamado **síncope postural**). Este fenómeno se exagera si se combina con deshidratación. Los barorreceptores del seno carotídeo perciben la hipotensión arterial resultante y las fibras aferentes de estos receptores desencadenan las señales autonómicas que aumentan la frecuencia cardiaca y la contractilidad. Sin embargo, los receptores de presión en la pared del ventrículo izquierdo responden con la emisión de señales que producen bradicardia paradójica y descenso de la contractilidad; lo que causa hipotensión marcada y súbita. Asimismo, las personas sienten mareo y podrían experimentar una pérdida breve del estado de conciencia.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La intervención de mayor importancia en personas que experimentan crisis de síncope neurógeno es evitar la deshidratación y las situaciones que inducen el hecho adverso. Los episodios del síncope se pueden disminuir en frecuencia o evitar, con un mayor consumo de cloruro de sodio en los alimentos o por administración de mineralocorticoides. El síncope vasovagal se ha tratado con **antagonistas de los receptores adrenérgicos β** y **disopiramida**, antiarrítmico que antagoniza los conductos de sodio. También se han utilizado los marcapasos cardiacos para estabilizar la frecuencia cardiaca durante episodios que normalmente desencadenarían bradicardia.

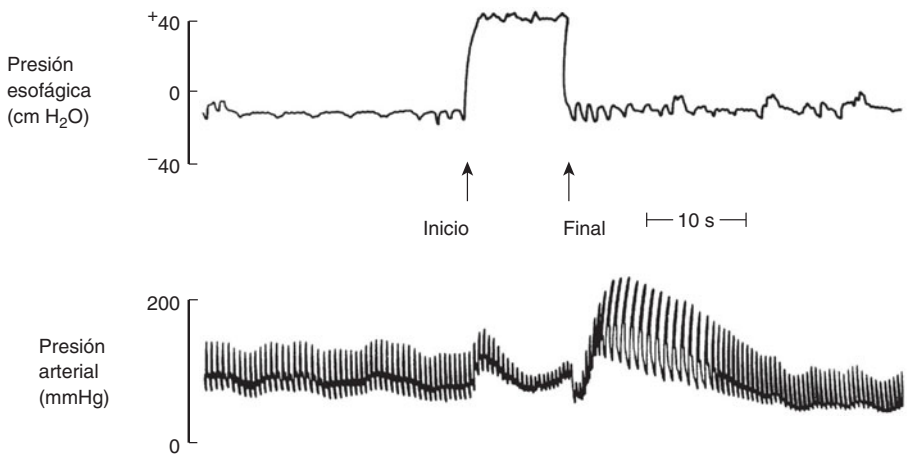


FIGURA 32-8 Diagrama de la respuesta al pujo (maniobra de Valsalva) en un varón normal, registrada con una aguja en la arteria braquial. La presión arterial se eleva al principio del esfuerzo porque el aumento de la presión intratorácica se agrega a la presión de la sangre en la aorta. Luego cae porque la presión intratorácica alta comprime las venas, lo cual reduce el retorno venoso y el gasto cardiaco. (Cortesía de M. McIlroy.)

En pacientes que no tienen un sistema nervioso simpático funcional, se producirán aún cambios de la frecuencia cardiaca porque están intactos los barorreceptores y los neumogástricos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia autonómica, un síndrome en el cual se altera la función autonómica, no hay cambios en la frecuencia cardiaca. Por razones que aún se desconocen, los individuos con hiperaldosteronismo primario tampoco presentan los cambios en la frecuencia cardiaca y el aumento en la presión arterial cuando la presión intratorácica regresa a la normalidad. Su respuesta a la maniobra de Valsalva se normaliza luego de extirpar el tumor secretor de aldosterona.

REFLEJO QUIMIORRECEPTOR PERIFÉRICO

Los **quimiorreceptores arteriales periféricos** en los **cuerpos carotídeos** y **aórticos** tienen índices muy altos de flujo sanguíneo. Estos receptores se activan sobre todo por la disminución de la presión parcial de oxígeno (PaO_2), pero también responden al incremento en la presión parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) y el pH. Los quimiorreceptores ejercen sus efectos principales en la respiración, pero su activación también causa vasoconstricción. Los cambios en la frecuencia cardiaca son variables y dependen de varios factores, incluidos los cambios en la respiración. Un efecto directo en la activación del quimiorreceptor es el aumento de la actividad nerviosa vagal. No obstante, la hipoxia produce hiperpnea y aumento en la secreción de catecolaminas en la médula suprarrenal, efectos que causan taquicardia y aumento del gasto cardiaco. Una hemorragia generadora de hipotensión estimula los quimiorreceptores por la disminución del flujo sanguíneo a los quimiorreceptores, con la anoxia consiguiente por estancamiento en esos órganos. La descarga del quimiorreceptor contribuye a la producción de las **ondas de Mayer**. Estas no deben confundirse con las **ondas de Traube-Hering**, que corresponden a fluctuaciones en la presión arterial sincronizadas con la respiración. Las ondas de Mayer son oscilaciones lentas y regulares en la presión arterial que ocurren con una frecuencia aproximada de una en 20 a 40 s durante la hipotensión. En tales condiciones, la hipoxia estimula los quimiorreceptores. La estimulación eleva la presión arterial, lo cual mejora el flujo sanguíneo en los órganos receptores y elimina el estímulo a los quimiorreceptores; por ello, la presión cae y se inicia un nuevo ciclo.

QUIMIORRECEPTORES CENTRALES

Cuando la presión intracraneal aumenta, se afecta el riego sanguíneo a las neuronas de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo; la hipoxia y la hipercapnia locales incrementan su descarga. Esto activa los quimiorreceptores centrales situados en la superficie ventrolateral del bulbo raquídeo. El aumento resultante en la presión arterial sistémica (**reflejo de Cushing**) tiende a restaurar el flujo sanguíneo al bulbo raquídeo. En un intervalo considerable, la elevación de la presión arterial es proporcional a la de la presión intracraneal. El incremento en la presión arterial induce un descenso reflejo en la frecuencia cardiaca a través de los barorreceptores arteriales. Por tal razón, es característica la bradicardia y no la taquicardia en pacientes con hipertensión intracraneal.

La elevación de la presión parcial de dióxido de carbono estimula la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo, pero el efecto directo de la hipercapnia es la vasodilatación. Por consiguiente, las acciones central y periférica tienden a cancelarse entre sí. La hiperventilación moderada, que disminuye de modo significativo la presión de dióxido de carbono en la sangre, causa vasoconstricción cutánea y cerebral en seres humanos, pero hay poco cambio en la presión arterial. La exposición a altas concentraciones de dióxido de carbono se relaciona con vasodilatación cutánea y cerebral marcada, pero en otras regiones hay vasoconstricción y, casi siempre, aumento lento en la presión arterial.

REGULACIÓN LOCAL

AUTORREGULACIÓN

La habilidad de los tejidos para controlar su propio flujo sanguíneo se conoce como **autorregulación**. La mayoría de los lechos vasculares posee una capacidad intrínseca para compensar los cambios moderados en la presión de perfusión mediante variaciones en la resistencia vascular, de manera que el flujo sanguíneo permanece relativamente constante. Dicha capacidad está bien desarrollada en los riñones (véase cap. 37), pero también se ha observado en mesenterio, músculo estriado, cerebro, hígado y miocardio. Quizá se deba en parte a la respuesta contráctil intrínseca del músculo liso al estiramiento (**teoría miogénica de la autorregulación**). Conforme se eleva la presión, los vasos sanguíneos se distienden y las fibras de músculo liso vasculares que rodean los vasos se contraen. Si se propone que el músculo responde a la tensión en la pared vascular, esta teoría explicaría el mayor grado de contracción con presiones más altas; la tensión en la pared es proporcional a la presión de distensión multiplicada por el radio del vaso (Ley de Laplace; véase cap. 31), y la conservación de una tensión de la pared determinada conforme se eleva la presión, requeriría disminución en el radio. Las sustancias vasodilatadoras tienden a acumularse en los tejidos activos y estos "metabolitos" también contribuyen a la autorregulación (**teoría metabólica de la autorregulación**). Cuando disminuye el flujo sanguíneo, aquéllos se acumulan y los vasos se dilatan; si el flujo sanguíneo aumenta, los mismos tienden a diluirse y ser arrastrados.

METABOLITOS VASODILATADORES

Los cambios metabólicos que producen vasodilatación incluyen el descenso en la presión de oxígeno y el pH en la mayoría de los tejidos. Estos cambios inducen relajación de las arteriolas y los esfínteres precapilares. En particular, una caída focal en la presión de oxígeno puede iniciar un programa de expresión génica vasodilatadora consecutiva a la producción de factor-1α inducible por hipoxia (HIF-1α), un factor de transcripción con múltiples blancos. Los aumentos en la presión de dióxido de carbono y la osmolalidad también dilatan los vasos. La acción dilatadora directa de CO_2 es más pronunciada en la piel y el cerebro. Los efectos vasoconstrictores mediados por mecanismos nerviosos de la hipoxia y la hipercapnia sistémicas, a diferencia de la hipoxia y la hipercapnia locales, ya se revisaron antes. Un aumento en la temperatura ejerce un efecto vasodilatador y la elevación térmica en los tejidos activos

(por el calor del metabolismo) quizá contribuya a la vasodilatación. El potasio es otra sustancia acumulada de forma local y tiene actividad dilatadora demostrada a causa de la hiperpolarización de las células musculares lisas vasculares. Asimismo, el lactato contribuye a la dilatación. En tejidos lesionados, la histamina liberada de las células dañadas aumenta la permeabilidad capilar. Por tanto, tal vez esta sea la causante de parte de la hinchazón en las áreas inflamadas. Es factible que la adenosina tenga actividad vasodilatadora en el músculo cardiaco, pero no en el músculo estriado; también inhibe la liberación de noradrenalina.

VASOCONSTRICCIÓN LOCALIZADA

Las arterias y las arteriolas lesionadas se constriñen con fuerza. Parece que la constricción se debe en parte a la liberación local de serotonina de las plaquetas que se adhieren a la pared vascular en el área dañada. Las venas lesionadas se constriñen.

El descenso en la temperatura del tejido causa vasoconstricción y esta respuesta local al frío participa en la regulación de la temperatura (véase cap. 17).

SUSTANCIAS SECRETADAS POR EL ENDOTELIO

CÉLULAS ENDOTELIALES

Como se indicó en el capítulo 31, las células endoteliales constituyen un tejido grande e importante. Secretan muchos factores de crecimiento y sustancias vasoactivas. Estas últimas incluyen prostaglandinas y tromboxanos, óxido nítrico y endotelinas.

PROSTACICLINA Y TROMBOXANO A_2

La prostaciclina se genera en las células endoteliales y, el tromboxano A_2, en las plaquetas a partir de un precursor común, el ácido araquidónico, mediante la vía de la ciclooxigenasa. El tromboxano A_2 promueve la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, en tanto la prostaciclina inhibe la agregación plaquetaria y fomenta la vasodilatación. El equilibrio entre el tromboxano A_2 plaquetario y la prostaciclina favorece la agregación plaquetaria localizada y la formación subsiguiente del coágulo (véase cap. 31), al tiempo que evita la extensión excesiva del coágulo y mantiene el flujo sanguíneo a su alrededor.

El balance entre tromboxano A_2 y prostaciclina puede desviarse hacia la prostaciclina con la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Este fármaco produce inhibición irreversible de la ciclooxigenasa por acetilación de un residuo de serina en su sitio activo. Es obvio que esto disminuye la producción de tromboxano A_2 y prostaciclina. Sin embargo, las células endoteliales generan nueva ciclooxigenasa en cuestión de horas, mientras las plaquetas no pueden sintetizar la enzima y el valor se eleva solo conforme las plaquetas nuevas entran a la circulación. Este es un proceso lento porque la vida media de las plaquetas es de casi cuatro días. Por tanto, la utilización de cantidades pequeñas de ácido acetilsalicílico por periodos prolongados disminuye la formación de coágulos y se ha demostrado que es valiosa en la prevención de infarto de miocardio, angina inestable, episodios isquémicos transitorios y apoplejía.

ÓXIDO NÍTRICO

Hace 20 años, una observación fortuita condujo al descubrimiento de que el endotelio tiene una función clave en la vasodilatación. Muchos estímulos diferentes actúan sobre las células endoteliales para producir **factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)**, una sustancia conocida hoy como **óxido nítrico (NO)**. Este último se sintetiza a partir de arginina **(fig. 32-9)** en una reacción catalizada por la óxido nítrico sintasa (NOS). Se han identificado tres isoformas de esta enzima: óxido nítrico sintasa 1 (NOS 1), en el sistema nervioso; óxido nítrico sintasa 2 (NOS 2), que se encuentra en los macrófagos y otras células inmunitarias, y óxido nítrico sintasa 3 (NOS 3), hallada en las células endoteliales. La NOS 1 y la NOS 3 se activan por medio de agentes que aumentan la concentración intracelular de calcio, incluidos los vasodilatadores acetilcolina y bradicinina. La óxido nítrico sintasa de las células inmunitarias no se activa con calcio, sino mediante citocinas. El óxido nítrico formado en el endotelio difunde a las células de músculo liso, donde activa la guanilil ciclasa soluble que produce 3,5-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP; fig. 32-9), el cual a su vez media la relajación del músculo liso vascular. El óxido nítrico se desactiva con hemoglobina.

La adenosina, el péptido natriurético auricular (ANP) y los receptores H_2 para histamina causan relajación del músculo liso vascular, independiente del endotelio. Sin embargo, la acetilcolina, la histamina a través de los receptores H_1, la bradicinina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la sustancia P y algunos otros polipéptidos actúan a través del endotelio; varios vasoconstrictores cuya acción es directa sobre el músculo liso vascular, inducirían una constricción mucho mayor si sus efectos no se limitaran por su habilidad para inducir al mismo tiempo la liberación de óxido nítrico. Cuando el flujo a un tejido aumenta de manera súbita por la dilatación arteriolar, las arterias grandes que llegan al tejido también se dilatan. Esta dilatación inducida por el flujo se debe a la liberación local de óxido nítrico. Asimismo, los productos de la agregación plaquetaria propician la liberación de óxido nítrico y la vasodilatación resultante ayuda a conservar permeables los vasos sanguíneos con endotelio intacto. Esto contrasta con los vasos sanguíneos lesionados, en los cuales el endotelio se daña en el sitio de la lesión, las plaquetas se agregan y producen vasoconstricción (véase cap. 31).

Hay más pruebas de una participación fisiológica del óxido nítrico en la observación de que los ratones carentes de óxido nítrico sintasa 3 son hipertensos. Esto sugiere que la liberación tónica de óxido nítrico sintasa es necesaria para mantener la presión arterial normal.

El óxido nítrico también participa en la remodelación vascular y la angiogénesis, y es factible su acción en la patogenia de la ateroesclerosis. En este aspecto, es interesante que algunos pacientes con trasplante cardiaco generen una modalidad acelerada de ateroesclerosis en los vasos del trasplante y hay razón para creer que esto se desencadena por daño endotelial. La nitroglicerina y otros vasodilatadores muy valiosos en el tratamiento de la angina actúan mediante la estimulación de la guanilil ciclasa de la misma manera que el óxido nítrico.

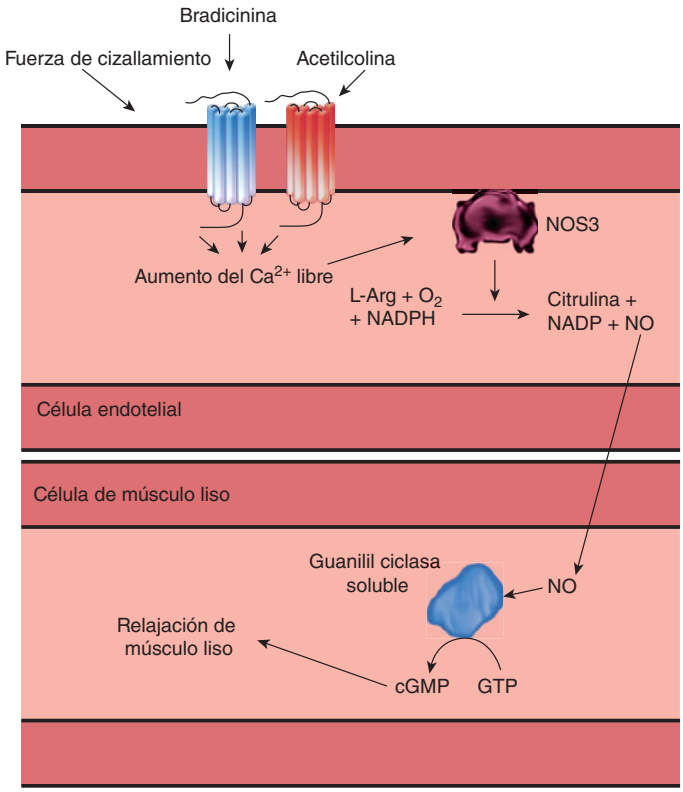


FIGURA 32-9 **El óxido nítrico proveniente del endotelio relaja el músculo liso.** La forma endotelial de la óxido nítrico sintasa (NOS 3) es activada por el incremento del Ca^{2+} libre, lo que puede ser inducido por diversas señales extracelulares. NOS 3 actúa en L-arginina, NADPH y O_2 para generar citrulina, NADP y NO. Para que ocurra tal reacción se necesitan varios cofactores (no se señalan). NO difunde a células de músculo liso vecinas, con lo cual activa a la guanilil ciclasa soluble, lo cual induce la producción de cGMP y la relajación del músculo liso.

La erección del pene ocurre por liberación de óxido nítrico, con la vasodilatación subsiguiente y la ingurgitación de los cuerpos cavernosos (véase cap. 23). Esto explica la eficacia de los fármacos, como el sildenafilo, que reducen la desintegración del monofosfato cíclico de guanosina.

OTRAS FUNCIONES DEL ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico está presente en el cerebro y al actuar mediante el cGMP, es importante en la función cerebral (véase cap. 7). Es necesario para la actividad antimicrobiana y citotóxica de varias células inflamatorias, aunque el efecto neto en la inflamación y la lesión hística depende de la cantidad y la cinética de la liberación, lo cual a su vez es una consecuencia de la isoforma específica de óxido nítrico sintasa implicada. En el tubo digestivo, aquél es importante para la relajación del músculo liso. Otras funciones del óxido nítrico se mencionan en otras partes de este libro.

MONÓXIDO DE CARBONO

La producción de monóxido de carbono (CO) a partir de hem se muestra en la figura 28-4. La enzima hem oxigenasa-2 (HO-2), que cataliza la reacción, se encuentra en los tejidos cardiovasculares y cada vez hay más evidencia de que al igual que el óxido nítrico, el monóxido de carbono genera dilatación local de los vasos sanguíneos. Resulta interesante que el sulfuro de hidrógeno (H_2S) surja también como un tercer transmisor gaseoso que regula el tono vascular, aunque aún se desconocen las funciones relativas del óxido nítrico, el monóxido de carbono y el H_2S.

ENDOTELINAS

Las células endoteliales producen **endotelina-1**, uno de los vasoconstrictores más potentes aislados hasta ahora. Las endotelinas-1 (ET-1), 2 (ET-2) y 3 (ET-3) son integrantes de una familia de tres polipéptidos similares con 21 aminoácidos. Cada molécula está codificada en un gen distinto. La estructura única de las endotelinas se parece a la de las sarafotoxinas, polipéptidos que se encuentran en el veneno de una serpiente, el áspid israelí de madriguera.

ENDOTELINA-1

En las células endoteliales, el producto del gen para endotelina-1 se procesa hasta una prohormona de 39 aminoácidos, la **endotelina-1 grande**, que posee alrededor de 1% de la actividad de la endotelina-1. La prohormona se divide en un **enlace triptófano-valina** (Trp-Val) para formar endotelina-1 por acción de la enzima convertidora de endotelina. Pequeñas cantidades de endotelina-1 grande y endotelina-1 se secretan a la sangre, pero la mayor parte se libera de modo local y actúa de manera paracrina.

Se han clonado dos receptores distintos para endotelina, ambos acoplados con la fosfolipasa C mediante proteínas G (véase cap. 2). El receptor ET_A, específico para endotelina-1, se encuentra en muchos tejidos y media la vasoconstricción producida por endotelina-1. El receptor ET_B responde a las tres endotelinas y se acopla con las proteínas G heterotriméricas inhibidoras (G_i). Es probable que participe en la vasodilatación y parece mediar los efectos de las endotelinas en el desarrollo (véase más adelante).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

La endotelina-1 no se almacena en gránulos secretores y la mayoría de los factores reguladores alteran la transcripción de su gen, lo cual cambia la secreción que ocurre poco después. Los factores que activan e inhiben al gen se resumen en el **cuadro 32-4**.

FUNCIONES CARDIOVASCULARES

Como se indicó antes, parece que la endotelina-1 es sobre todo un regulador paracrino del tono vascular. Sin embargo, esta no se eleva en la hipertensión; en ratones en los que se realizó bloqueo génico de un alelo del gen para endotelina-1, la presión arterial en realidad se eleva, en lugar de disminuir. No obstante, la concentración de la endotelina-1 circulante se incrementa en la insuficiencia cardiaca congestiva y después del infarto de miocardio; por ello, quizá participe en la fisiopatología de estas enfermedades.

OTRAS FUNCIONES DE LAS ENDOTELINAS

La endotelina-1 se encuentra en el cerebro y los riñones, además de las células endoteliales. La endotelina-2 se produce sobre todo en riñones e intestino. La endotelina-3 se encuentra en la sangre y existen altas concentraciones en el cerebro. Asimismo, esta se halla en riñones y tubo digestivo. Las endotelinas son abundantes en el encéfalo y a temprana edad, se generan en los astrocitos y las neuronas; se encuentran también en los ganglios de la raíz dorsal, células del asta ventral, corteza, hipotálamo y células cerebelares de Purkinje. También participan en la regulación del transporte a través de la barrera hematoencefálica. Se conocen receptores para endotelina en las células mesangiales (véase cap. 37) y el polipéptido tiene una función en la retroalimentación tubuloglomerular.

Los ratones con deleción de ambos alelos del gen para endotelina-1 manifiestan anomalías craneofaciales graves y mueren por insuficiencia respiratoria al nacer; también tienen megacolon (enfermedad de Hirschsprung), al parecer porque las células que debieran formar el plexo mientérico no migran a la parte distal del colon (véase cap. 27). Además, las endotelinas participan en el cierre del conducto arterioso al nacer.

CUADRO 32-4 Regulación de la secreción de endotelina-1 mediante la transcripción de su gen

Estimulantes
Angiotensina II
Catecolaminas
Factores de crecimiento
Hipoxia
Insulina
LDL oxidada
HDL
Fuerza de corte
Trombina
Inhibidores
NO
ANP
PGE_2
Prostaciclina

ANP, péptido natriurético auricular; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; NO, óxido nítrico; PGE_2, prostaglandina E_2, VIP, péptido intestinal vasoactivo.

REGULACIÓN HORMONAL SISTÉMICA

Muchas hormonas circulantes afectan al sistema vascular. Las hormonas vasodilatadoras incluyen cininas, péptido intestinal vasoactivo y péptido natriurético auricular. Las hormonas vasoconstrictoras circulantes incluyen vasopresina, noradrenalina, adrenalina y angiotensina II.

CININAS

En el organismo existen dos péptidos vasodilatadores relacionados llamados **cininas**. Uno es el nonapéptido llamado **bradicinina** y el otro es el decapéptido llamado **calidina**, conocido también como **lisilbradicinina** (fig. 32-10). La aminopeptidasa convierte la calidina en bradicinina; ambos péptidos se metabolizan hasta llegar a formas que son activas en el receptor de bradicinina de tipo 1, por acción de la **cininasa I**, carboxipeptidasa que separa la arginina en la terminación carboxilo (Arg). Además, la dipeptidil carboxipeptidasa cininasa II inactiva la bradicinina y la calidina al separar la fenilalanina-arginina (Phe-Arg) de la terminación carboxilo, y también separaciones adicionales.

La cininasa II es la misma enzima que la **enzima convertidora de angiotensina**, que elimina la histidina-leucina (His-Leu) del extremo carboxil de la angiotensina I.

La bradicinina y la lisilbradicinina se forman a partir de dos proteínas precursoras: **cininógeno de alto peso molecular** y el **cininógeno de bajo peso molecular** (fig. 32-11). Se constituyen por corte y empalme alternativo de un solo gen situado en el cromosoma 3. Las proteasas llamadas **calicreínas** liberan a los péptidos de sus precursores. En los seres humanos, estas son productos de una familia de tres genes ubicados en el cromosoma 19. Hay dos tipos de calicreínas: **calicreína plasmática**, que circula en forma inactiva y, **calicreína histica**, que parece encontrarse sobre todo en las membranas apicales de las células encargadas del transporte transcelular de electrólitos. La calicreína histica se halla en muchos tejidos, incluidos glándulas sudoríparas y salivales, páncreas, próstata, intestino y riñones. La calicreína histica actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular para formar bradicinina y, sobre el cininógeno de

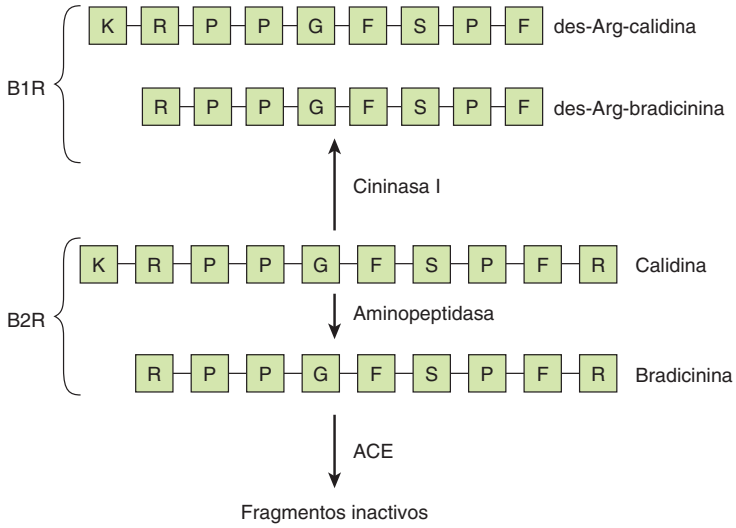


FIGURA 32-10 Cininas. La calidina (lisilbradicinina) es transformada en bradicinina por acción de una aminopeptidasa. La calidina y la bradicinina actúan en los receptores de bradicinina tipo 2 (B2R). Los péptidos son convertidos por acción de la cininasa en sus derivados Arg, que son un ligando para los receptores de bradicinina tipo 1 (B1R). También son desdoblados por la enzima convertidora de angiotensina (ACE, conocida también como cininasa II), en fragmentos más pequeños que no poseen actividad biológica.

bajo peso molecular, para constituir calidina. Cuando se activa, la calicreína plasmática actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular y forma bradicinina.

La calicreína plasmática inactiva (**precalicreína**) se convierte en la modalidad activa, calicreína, por acción del factor XII activo, el cual inicia la parte intrínseca de la cascada de coagulación. La calicreína también activa al factor XII en un ciclo de retroalimentación positiva, y el cininógeno de alto peso molecular tiene una acción activadora del factor XII (fig. 31-12). Este sistema es frenado por el inhibidor de C1 esterasa (C1INH), miembro de la familia de serpina, que inhibe a varias enzimas en la cascada de coagulación, al unirse irreversiblemente a sus sitios de actividad. No se ha identificado aún a la enzima encargada de convertir la precalicreína en calicreína (ambas hísticas).

Las actividades de ambas cininas se parecen a las de la histamina. De forma predominante son paracrinas, aunque también se identifican cantidades pequeñas en la sangre circulante. Estas generan contracción del músculo liso visceral, pero relajan el músculo liso vascular a través del óxido nítrico, lo cual reduce la presión arterial. También aumentan la permeabilidad capilar, atraen leucocitos y causan dolor cuando se inyectan bajo la piel. Dichas cininas se forman durante la secreción activa en las glándulas sudoríparas, las glándulas salivales y la porción exocrina del páncreas; tal vez también causen el aumento del flujo sanguíneo cuando los tejidos secretan sus productos de manera activa. En concordancia con el esquema de la producción de bradicinina señalado en párrafos anteriores, las mutaciones en C1INH ocasionan un trastorno de turgencia mediado por bradicinina conocido como angioedema hereditario.

Se han identificado dos receptores de bradicinina, B1R y B2R, y sus residuos aminoácidos tienen 36% de identidad y ambos se acoplan a proteínas G. El receptor B1 puede mediar los efectos algógenos de las cininas (productores de dolor), y se han iniciado estudios de antagonistas de él en seres humanos para tratar el dolor y la inflamación. El receptor B2 tiene homología marcada con el receptor H_2 y se encuentra en muchos tejidos diferentes.

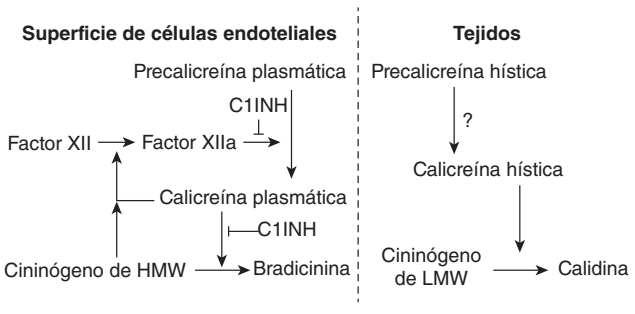


FIGURA 32-11 Formación de cininas a partir de cininógenos de alto peso molecular (HMW) y bajo peso molecular (LMW). La formación de bradicinina es sometida a un asa de retroalimentación positiva que se interrumpe en dos sitios por acción del inhibidor de la C1-esterasa (C1INH).

HORMONAS NATRIURÉTICAS

Hay una familia de péptidos natriuréticos participantes en la regulación vascular; dicha familia incluye el péptido natriurético auricular (ANP) secretado por el corazón, el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP). Estos se liberan como respuesta a la hipervolemia. Los péptidos natriuréticos auricular y cerebral circulan, mientas el tipo C actúa sobre todo en el ámbito paracrino. En general, estos péptidos contrarrestan la acción de varios agentes vasoconstrictores y disminuyen la presión arterial. Los péptidos natriuréticos auricular y cerebral también coordinan el control del tono vascular mediante la homeostasis del líquido y los electrólitos por sus efectos en riñones.

VASOCONSTRICTORES CIRCULANTES

La vasopresina es un vasoconstrictor potente, pero cuando se inyecta en personas normales ocurre un descenso compensador en el gasto cardiaco; por ello, cambia poco la presión arterial. Su función en la regulación de la presión arterial se describe en el capítulo 17.

La noradrenalina tiene acción vasoconstrictora generalizada, mientras la adrenalina dilata los vasos en músculo estriado e hígado. La falta de importancia relativa de la noradrenalina circulante, a diferencia de la noradrenalina liberada en los nervios vasomotores, se señala en el capítulo 20, en donde se describen con detalle las acciones cardiovasculares de las catecolaminas.

La angiotensina II tiene un efecto vasoconstrictor generalizado. Se forma por acción de la enzima convertidora de angiotensina sobre la angiotensina I, que se libera por el efecto de la renina proveniente de los riñones en el angiotensinógeno circulante (véase cap. 38). A su vez, la secreción de la renina aumenta cuando cae la presión arterial o cuando se reduce el volumen del líquido extracelular (ECF); por esto, la angiotensina II ayuda a mantener la presión arterial. Asimismo, esta molécula incrementa el consumo de agua y estimula la secreción de aldosterona; el aumento en la formación de angiotensina II es parte del mecanismo homeostásico que opera para preservar el volumen del líquido extracelular (véase cap. 20). Además, hay sistemas de renina-angiotensina en muchos órganos diferentes, así que es probable su presencia en las paredes vasculares. La angiotensina II generada en las paredes vasculares quizá sea importante en algunas modalidades de hipertensión clínica. La función del angiotensinógeno II en la regulación cardiovascular se demuestra ampliamente con el uso difundido de los llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como fármacos antihipertensores.

La **urotensina-II**, polipéptido aislado originalmente de la médula espinal de peces, aparece en tejido cardiaco y vascular de humanos; es uno de los vasoconstrictores de mamíferos más potentes que se conocen y está en fase de estudio su participación en muy diversas enfermedades y estados patológicos diferentes en humanos. Por ejemplo, se ha señalado el incremento de las concentraciones de urotensina-II y su receptor en sujetos con hipertensión e insuficiencia cardiaca y pudieran ser marcadores de enfermedad en dichas entidades y en otras más.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las neuronas de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo se proyectan al haz intermedio lateral toracolumbar y liberan glutamato hacia las neuronas simpáticas preganglionares que inervan al corazón y los vasos sanguíneos.
- El núcleo del haz solitario emite la principal señal excitadora a las neuronas motoras vagales cardiacas en el núcleo ambiguo.
- El seno carotídeo y los barorreceptores depresores aórticos están inervados por ramas de los pares craneales IX y X, respectivamente (nervios depresores glosofaríngeo y aórtico). Estos receptores son muy sensibles a los cambios en la presión del pulso, pero también responden a cambios en la presión arterial media.
- Los nervios de los barorreceptores terminan en el núcleo del haz solitario y liberan glutamato. Las neuronas del núcleo del haz solitario (NTS) se proyectan a la parte ventrolateral caudal del bulbo raquídeo y al núcleo ambiguo, y liberan glutamato. Las neuronas de dicha región ventrolateral caudal del bulbo raquídeo se proyectan a la parte rostral ventrolateral del mismo y liberan ácido aminobutírico γ. Esto induce un descenso de la actividad simpática y aumento de la acción vagal (o sea, el reflejo barorreceptor).
- La activación de los quimiorreceptores periféricos en los cuerpos carotídeo y aórtico por la disminución en la presión parcial de oxígeno o el aumento en la presión parcial de dióxido de carbono causa incremento de la vasoconstricción. Los cambios en la frecuencia cardiaca son variables y dependen de diversos factores, incluidos los cambios en la respiración.
- Además de varias señales nerviosas, las neuronas de la parte rostral ventrolateral del bulbo raquídeo se activan de manera directa por la hipoxia y la hipercapnia.
- La mayoría de los lechos vasculares tiene una habilidad intrínseca para reaccionar a los cambios en la presión arterial dentro de cierto intervalo, mediante la modificación de la resistencia vascular para conservar el flujo sanguíneo estable. Esta propiedad se conoce como autorregulación.
- Los factores locales, como la presión de oxígeno, el pH, la temperatura y los productos metabólicos, contribuyen a la regulación vascular; muchos generan vasodilatación para restaurar el flujo sanguíneo.
- El endotelio es una fuente importante de mediadores vasoactivos que actúan para contraer o relajar el músculo liso vascular.
- Tres mediadores gaseosos (óxido nítrico, monóxido de carbono y sulfuro de hidrógeno) son reguladores importantes de la vasodilatación.
- Las endotelinas y la angiotensina II producen vasoconstricción y tal vez participen en la patogenia de algunas presentaciones de hipertensión.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Cuando un feocromocitoma (tumor de la médula suprarrenal) libera súbitamente gran cantidad de adrenalina a la circulación, se espera que la frecuencia cardiaca del paciente:
   A. aumente porque el incremento de la presión arterial estimula los barorreceptores carotídeos y aórticos
   B. se incremente porque la adrenalina tiene un efecto cronotrópico directo en el corazón
   C. aumente por el incremento de la descarga parasimpática al corazón
   D. disminuya porque el aumento de la presión arterial estimula los quimiorreceptores carotídeos y aórticos
   E. disminuya por el aumento en la descarga parasimpática tónica al corazón.
2. A un varón de 65 años de edad que presentaba episodios frecuentes de síncope cuando se levantaba de la cama por la mañana se hizo el diagnóstico de hipotensión ortostática por disfunción del reflejo barorreceptor. La activación de este tipo de reflejos:
   A. interviene principalmente en la regulación a corto plazo de la presión arterial
   B. hace que se acelere la frecuencia cardiaca por inhibición de las motoneuronas cardiacas vagales
   C. inhibe las neuronas en el CVLM
   D. excita las neuronas en el RVLM
   E. actúa solo en situaciones en que aumenta en grado extraordinario la presión arterial.

3. Una mujer de 45 años cuya presión arterial era de 155/95, acudió a consulta para revisión. Era la primera vez que acudía y la primera vez que se le practicaba ese tipo de maniobra en los últimos años. El médico sugirió que comenzara a medir ella misma en su hogar la presión arterial. Podría esperarse que aumente la actividad de nervios simpáticos:
   A. si se activaran los receptores de glutamato en NTS
   B. si se activaran los receptores de GABA en RVLM
   C. si se activaran los receptores de glutamato en CVLM
   D. durante lapsos de estrés
   E. cuando la persona pasa de la posición erecta al decúbito.
4. De los neurotransmisores siguientes: ¿cuáles corresponden exactamente a la vía del sistema autónomo?
   A. Las neuronas del NTS que envían proyecciones a RVLM liberan GABA
   B. El glutamato es liberado por las neuronas de CVLM que establecen proyecciones con IML
   C. GABA es liberado por las neuronas NTS que establecen proyecciones con el núcleo ambiguo
   D. GABA es liberado por neuronas de CVLM que establecen proyecciones con RVLM
   E. El glutamato es liberado por las neuronas CVLM que establecen proyecciones con NTS.
5. Una mujer de 53 años con una neumopatía crónica que presenta dificultad para respirar. Sus cifras de PO_2 y PCO_2 arteriales eran de 50 y 60 mmHg, respectivamente. De los señalamientos siguientes respecto a quimiorreceptores: ¿cuál es el acertado?
   A. Los quimiorreceptores periféricos son muy sensibles a incrementos pequeños de PCO_2 arterial
   B. La activación de los quimiorreceptores arteriales hace que disminuya la presión arterial
   C. Los quimiorreceptores periféricos están situados en NTS
   D. Los quimiorreceptores centrales se activan cuando aumenta la presión intracraneal, lo cual hace que disminuya la corriente sanguínea al bulbo raquídeo.
   E. Los quimiorreceptores centrales son activados por incrementos de pH hístico.
6. Varón de 55 años de edad que acudió a su médico familiar y le señaló que mostraba disfunción eréctil. Se le recetó sildenafilo y en las visitas de vigilancia señaló que había mejorado extraordinariamente con tal tratamiento su capacidad de lograr una erección sostenida. De los siguientes mediadores vasoactivos: ¿cuál aumentaría su acción en este paciente?
   A. Histamina
   B. Endotelina-1
   C. Prostaciclina
   D. Óxido nítrico
   E. Péptido natriurético auricular.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Ahluwalia A, MacAllister RJ, Hobbs AJ: Vascular actions of natriuretic peptides. Cyclic GMP-dependent and -independent mechanisms. Basic Res Cardiol 2004;99:83.

Benarroch EE: *Central Autonomic Network. Functional Organization and Clinical Correlations*. Futura Publishing, 1997.

Björkqvist J, Sala-Cunill A, Renné T: Hereditary angioedema: a bradykinin-mediated swelling disorder. Thromb Haemostasis 2013;109:368.

Chapleau MW, Abboud F (editors): *Neuro-cardiovascular regulation: From molecules to man*. Ann NY Acad Sci 2001;940.

Charkoudian N, Rabbitts JA: Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease. Mayo Clinic Proc 2009;84:822.

de Burgh Daly M: *Peripheral Arterial Chemoreceptors and Respiratory-Cardiovascular Integration*. Clarendon Press, 1997.

Haddy FJ, Vanhouttee PM, Feletou M: Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006;290:R546.

Loewy AD, Spyer KM (editors): *Central Regulation of Autonomic Function*. Oxford University Press, 1990.

Marshall JM: Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. Physiol Rev 1994;74:543.

Paffett ML, Walker BR: Vascular adaptations to hypoxia: Molecular and cellular mechanisms regulating vascular tone. Essays Biochem 2007;43:105.

Ross B, McKendy K, Giaid A: Role of urotensin II in health and disease. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010;298:R1156.

Trouth CO, Millis RM, Kiwull-Schöne HF, Schläfke ME: *Ventral Brainstem Mechanisms and Control of Respiration and Blood Pressure*. Marcel Dekker, 1995.

CAPÍTULO 33

Circulación por regiones especiales

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Definir las características especiales de la circulación en cerebro, vasos coronarios, piel y feto, así como su regulación.
- Describir cómo se forma y reabsorbe el líquido cefalorraquídeo (LCR), y su función en la protección del cerebro contra lesiones.
- Comprender cómo la barrera hematoencefálica impide la entrada de sustancias específicas al encéfalo.
- Identificar cómo las arterias coronarias satisfacen las necesidades de oxígeno del miocardio contráctil y las consecuencias de su oclusión.
- Listar las reacciones vasculares de la piel y los reflejos que las producen.
- Comprender cómo el feto recibe el oxígeno y los nutrientes en el útero, así como los fenómenos circulatorios requeridos para una transición a la vida independiente después del nacimiento.

INTRODUCCIÓN

En el cuadro 33-1 se muestra la distribución del gasto cardiaco en las diversas partes del organismo en reposo en una persona normal. Los principios generales descritos en los capítulos precedentes se aplican a la circulación en todas estas regiones, pero los suministros vasculares de muchos órganos tienen características especiales adicionales que son importantes para su fisiología. La circulación portal de la adenohipófisis se describe en el capítulo 18; la circulación pulmonar, en el capítulo 34; la circulación renal, en el 37 y, la circulación del área esplácnica, sobre todo del intestino y el hígado, en los capítulos 25 y 28. Aquí se analizan las circulaciones especiales en cerebro, corazón, piel, placenta y feto.

CIRCULACIÓN CEREBRAL: CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

VASOS

El flujo arterial principal al cerebro humano deriva de cuatro arterias: dos carótidas internas y dos vertebrales. En seres humanos, las arterias carótidas tienen mayor importancia cuantitativa. Las arterias vertebrales se unen para formar la arteria basilar; esta junto con las carótidas forman el **polígono de Willis** debajo del hipotálamo. Dicho polígono es el origen de seis grandes vasos que riegan la corteza cerebral. Las sustancias inyectadas en una arteria carótida se distribuyen casi de manera exclusiva en el hemisferio cerebral del mismo lado. En estados normales, no hay cruzamiento, tal vez porque la presión es igual en ambos lados. Incluso cuando no ocurre así, los conductos anastomósicos en el polígono no permiten un flujo muy alto. La oclusión de una arteria carótida, sobre todo en sujetos de edad avanzada, a menudo causa síntomas graves de isquemia cerebral. Hay anastomosis precapilares entre los vasos cerebrales, pero el flujo a través de estos conductos casi siempre es insuficiente para mantener la circulación y evitar el infarto, en caso de oclusión de una arteria cerebral.

En seres humanos, el drenaje venoso del cerebro mediante venas profundas y senos durales llega sobre todo a las venas yugulares internas, aunque una pequeña cantidad de sangre venosa drena por los plexos venosos oftálmico y pterigoideo, a través de las venas emisarias de la piel cabelluda y por el sistema de venas paravertebrales en el conducto espinal.

CUADRO 33-1 Flujo sanguíneo en reposo y consumo de oxígeno de varios órganos en un varón adulto de 63 kg con presión sanguínea media de 90 mmHg y consumo de oxígeno de 250 ml/min

Región	Masa (kg)	Flujo de sangre		Diferencia arteriovenosa de oxígeno (ml/L)	Consumo de oxígeno		Resistencia (unidades R)[a]		Porcentaje del total	
		ml/ min	ml/ 100 g/min		ml/ min	ml/ 100 g/min	Absoluta	Por kg	Gasto cardiaco	Consumo de oxígeno
Hígado	2.6	1500	57.7	34	51	2.0	3.6	9.4	27.8	20.4
Riñones	0.3	1260	420.0	14	18	6.0	4.3	1.3	23.3	7.2
Cerebro	1.4	750	54.0	62	46	3.3	7.2	10.1	13.9	18.4
Piel	3.6	462	12.8	25	12	0.3	11.7	42.1	8.6	4.8
Músculo estriado	31.0	840	2.7	60	50	0.2	6.4	198.4	15.6	20.0
Músculo cardiaco	0.3	250	84.0	114	29	9.7	21.4	6.4	4.7	11.6
Resto del organismo	23.8	336	1.4	129	44	0.2	16.1	383.2	6.2	17.6
Todo el cuerpo	63.0	5400	8.6	46	250	0.4	1.0	63.0	100.0	100.0

[a]Las unidades R son la presión (mmHg) dividida entre el flujo sanguíneo (ml/s).

Reproducido con autorización de Bard P (ed.): *Medical Physiology*, 11th ed. Mosby, 1961.

Los vasos cerebrales tienen varias características anatómicas únicas. En los plexos coroideos, se observan brechas entre las células endoteliales de la pared capilar, pero las células epiteliales coroideas que las separan del líquido cefalorraquídeo (LCR) se conectan entre sí mediante uniones intercelulares herméticas. Los capilares de la sustancia cerebral se parecen a los capilares no fenestrados en el músculo (véase cap. 31), pero hay uniones herméticas entre las células endoteliales que limitan el paso de sustancias por una ruta paracelular. Además, existen relativamente pocas vesículas en el citoplasma endotelial y se supone que también hay poco transporte vesicular. Sin embargo, hay múltiples sistemas de transporte en las células capilares. Los capilares cerebrales están rodeados por los pies terminales de los astrocitos **(fig. 33-1)**. Estos pies terminales se aplican de manera estrecha a la lámina basal de los capilares, pero no cubren toda la pared capilar y se observan espacios de unos 20 nm entre dichos pies **(fig. 33-2)**. No obstante, los pies terminales inducen las uniones intercelulares herméticas en los capilares (véase cap. 31). El protoplasma de los astrocitos se encuentra alrededor de las sinapsis, donde parece aislar las sinapsis cerebrales unas de otras.

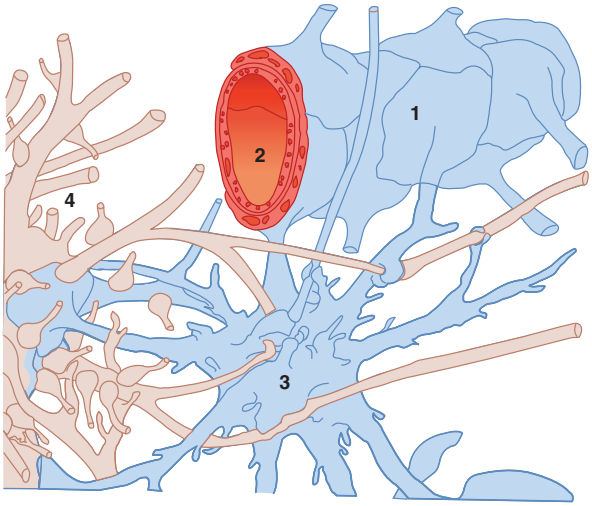


FIGURA 33-1 Relación de astrocito fibroso (3) con un capilar (2) y una neurona (4) en el cerebro. Los pies terminales de los procesos de los astrocitos forman una membrana discontinua alrededor del capilar (1). Las prolongaciones del astrocito también envuelven la neurona. (Adaptado con autorización de Krstic RV: *Die Gewebe des Menschen und der Säugetiere.* Springer, 1978.)

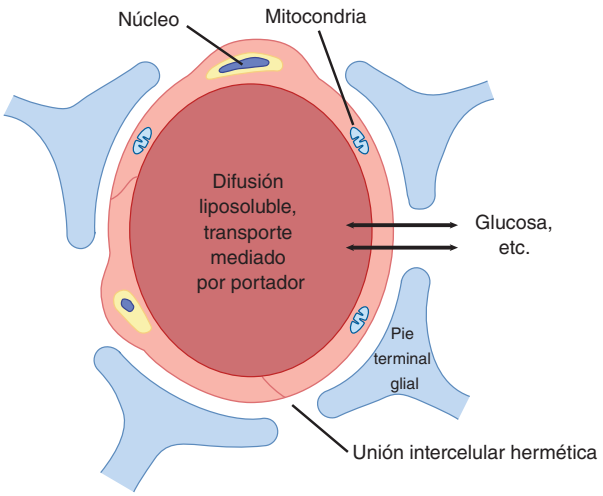


FIGURA 33-2 Transporte a través de los capilares cerebrales. Solo las sustancias liposolubles libres se pueden desplazar en forma pasiva a través de las células endoteliales. Los solutos hidrosolubles como la glucosa necesitan mecanismos de transporte activo. Se excluyen las proteínas y las lipoproteínas (lípidos ligados a proteínas).

INERVACIÓN

Hay tres sistemas de nervios que llegan a los vasos sanguíneos cerebrales. Los cuerpos de las neuronas simpáticas posganglionares ubicados en los ganglios cervicales superiores y sus terminaciones contienen noradrenalina. Muchas poseen neuropéptido Y. Las neuronas colinérgicas que tal vez se originen en los ganglios esfenopalatinos, inervan los vasos cerebrales; las neuronas colinérgicas posganglionares de los vasos sanguíneos contienen acetilcolina. Muchas muestran también péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido histidilmetionina 27 (PHM-27) (véase cap. 7). Estos nervios terminan sobre todo en arterias grandes. Los nervios sensitivos se encuentran en arterias más distales; los cuerpos celulares de estos se hallan en los ganglios del trigémino y contienen sustancia P, neurocinina A y péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP). La sustancia P, este último péptido, el péptido intestinal vasoactivo y el péptido histidilmetionina 27 causan vasodilatación, mientras el neuropéptido Y es vasoconstrictor. El contacto o la tracción sobre los vasos cerebrales causa dolor.

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

FORMACIÓN Y ABSORCIÓN

El LCR llena los ventrículos y el espacio subaracnoideo. En seres humanos, el volumen del líquido cefalorraquídeo es cercano a 150 ml y la velocidad de su producción es de casi 550 ml/día. Por tanto, este se recambia casi 3.7 veces en un día. En experimentos con animales, se calculó que 50 a 70% del líquido cefalorraquídeo se forma en los plexos coroideos y el resto se produce alrededor de los vasos sanguíneos y en las paredes ventriculares. Se supone que en seres humanos, la situación será similar. El líquido cefalorraquídeo de los ventrículos fluye por los orificios de Magendie y Luschka a través de la cisterna magna hacia el espacio subaracnoideo y se absorbe por las **vellosidades aracnoideas** hacia las venas, sobre todo a los senos venosos cerebrales. Las vellosidades consisten en proyecciones de membrana aracnoides y endotelio de los senos fusionados que sobresalen en los senos venosos. Vellosidades similares, pero más pequeñas, se proyectan hacia las venas alrededor de las vías nerviosas raquídeas. Tal vez estas proyecciones contribuyan a la salida del LCR hacia la sangre venosa por un proceso conocido como **flujo global**, que es unidireccional. Sin embargo, estudios recientes sugieren que, al menos en animales, una vía más importante para la reabsorción de dicho líquido hacia la corriente sanguínea es por la lámina cribiforme, que se sitúa por arriba de la nariz, y de allí a los linfáticos cervicales. No obstante, la reabsorción a través de válvulas unidireccionales (con estructura incierta) en las vellosidades aracnoideas, quizás asuma una función más importante si se eleva la presión del LCR. De igual manera, cuando se acumula una cantidad anormal de este último, se manifiestan los conductos de agua de acuaporina en el plexo coroideo y los vasos microscópicos del cerebro como adaptación compensadora.

El LCR se forma todo el tiempo en el plexo coroideo en dos etapas. En la primera, el plasma se filtra de manera pasiva a través del endotelio capilar coroideo. Después, la secreción de agua y iones a través del epitelio coroideo ejerce el control activo de la composición y la cantidad del LCR. Los iones bicarbonato, cloruro y potasio entran en este último por conductos en las membranas apicales de la célula epitelial. Las acuaporinas permiten el movimiento de agua para equilibrar los gradientes osmóticos. La composición del LCR (**cuadro 33-2**) es la misma que la del líquido extracelular (ECF) cerebral, el cual en los seres humanos vivos comprende hasta 15% del volumen cerebral. En adultos, al parecer hay una comunicación libre entre el líquido intersticial cerebral y el LCR, aunque las distancias de difusión desde algunas partes del cerebro a este líquido son apreciables. Por consiguiente, el equilibrio puede tardar cierto tiempo y algunas zonas del cerebro tal vez tengan microambientes extracelulares con diferencias pasajeras con respecto al LCR.

La presión lumbar normal de este último es de 70 a 180 mmH_2O. Hasta con cifras de presión mucho mayores, su velocidad de formación es independiente de la presión intraventricular. Sin embargo, la absorción es proporcional a la presión (**fig. 33-3**). Con una presión de 112 mmH_2O, que es la presión promedio normal del LCR, la filtración y la absorción son iguales. Por debajo de una presión cercana a 68 mmH_2O, la absorción se detiene. Cuando la capacidad de reabsorción de dicho líquido disminuye, se acumulan grandes cantidades (**hidrocefalia externa, hidrocefalia comunicante**). Este también se acumula en ubicación proximal al bloqueo y distiende los ventrículos cuando se obstruyen los orificios de Luschka y Magendie, o cuando hay una obstrucción dentro del sistema ventricular (**hidrocefalia interna, hidrocefalia no comunicante**).

CUADRO 33-2 Concentración de varias sustancias en LCR y plasma humanos

Sustancia	Unidades	LCR	Plasma	Índice LCR/Plasma
Na^+	(mEq/kg H_2O)	147.0	150.0	0.98
K^+	(mEq/kg H_2O)	2.9	4.6	0.62
Mg^{2+}	(mEq/kg H_2O)	2.2	1.6	1.39
Ca^{2+}	(mEq/kg H_2O)	2.3	4.7	0.49
Cl^-	(mEq/kg H_2O)	113.0	99.0	1.14
HCO_3^-	(mEq/L)	25.1	24.8	1.01
Pco_2	(mmHg)	50.2	39.5	1.28
pH		7.33	7.40	…
Osmolalidad	(mOsm/kg H_2O)	289.0	289.0	1.00
Proteína	(mg/100 ml)	20.0	6000.0	0.003
Glucosa	(mg/100 ml)	64.0	100.0	0.64
P inorgánico	(mg/100 ml)	3.4	4.7	0.73
Urea	(mg/100 ml)	12.0	15.0	0.80
Creatinina	(mg/100 ml)	1.5	1.2	1.25
Ácido úrico	(mg/100 ml)	1.5	5.0	0.30
Colesterol	(mg/100 ml)	0.2	175.0	0.001

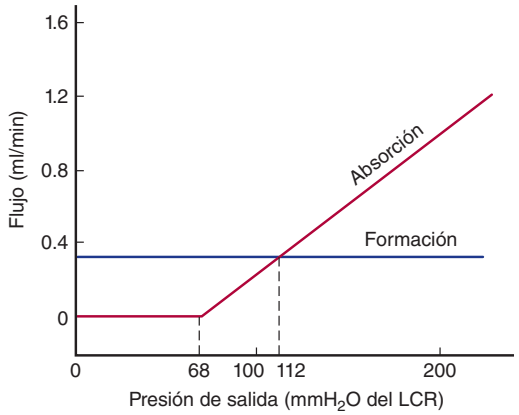


FIGURA 33-3 Formación y absorción de LCR en seres humanos con varias presiones del mismo. Observe que a 112 mmH_2O, la formación y la absorción son iguales y, a 68 mmH_2O, la absorción es cero. (Modificada con autorización de Cutler RWP, *et al.*: Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. Brain, 1968;91(4):707-720.)

FUNCIÓN PROTECTORA

La función más crucial del LCR (y las meninges) es proteger al cerebro. La duramadre está unida con fuerza al hueso. En situaciones normales, no hay "espacio subdural", la aracnoides se mantiene unida con la duramadre por la tensión superficial de la capa delgada de líquido entre ambas membranas. Como se muestra en la **figura 33-4**, el cerebro mismo está sostenido dentro de la aracnoides por los vasos sanguíneos y las raíces nerviosas, así como por las múltiples y finas **trabéculas aracnoideas** fibrosas. El cerebro pesa alrededor de 1 400 g en el aire, pero en su "baño líquido" de LCR tiene un peso neto de sólo 50 g. La flotabilidad del cerebro en el LCR hace posible que sus uniones relativamente frágiles lo suspendan de manera muy eficaz. Cuando la cabeza recibe un golpe, la aracnoides se desliza sobre la duramadre y el cerebro se mueve, pero su movimiento es limitado con suavidad por la amortiguación del LCR y las trabéculas aracnoideas.

El dolor producido por la deficiencia de este líquido ilustra su importancia para sostener el cerebro. La extracción de LCR en una punción lumbar puede causar cefalea intensa por la disminución del mismo, ya que el encéfalo cuelga de los vasos y las raíces nerviosas, y la tracción sobre estos estimula las fibras nerviosas. El dolor puede aliviarse con la inyección intratecal de solución salina isotónica estéril.

LESIONES CEFÁLICAS

Sin la protección del LCR y las meninges, es probable que el cerebro sea incapaz de soportar incluso los traumatismos menores de la vida diaria, pero con dicha protección se necesita un golpe bastante intenso para generar daño cerebral. El encéfalo se daña más a menudo cuando el cráneo se fractura y el hueso se empuja hacia el tejido nervioso (fractura craneal deprimida), cuando el cerebro se desplaza lo suficiente para desgarrar las delicadas venas que van de la corteza al hueso o si el cerebro se acelera con un golpe en la cabeza y se empuja contra el cráneo o la tienda del cerebelo en el punto opuesto al impacto (**lesión por contragolpe**).

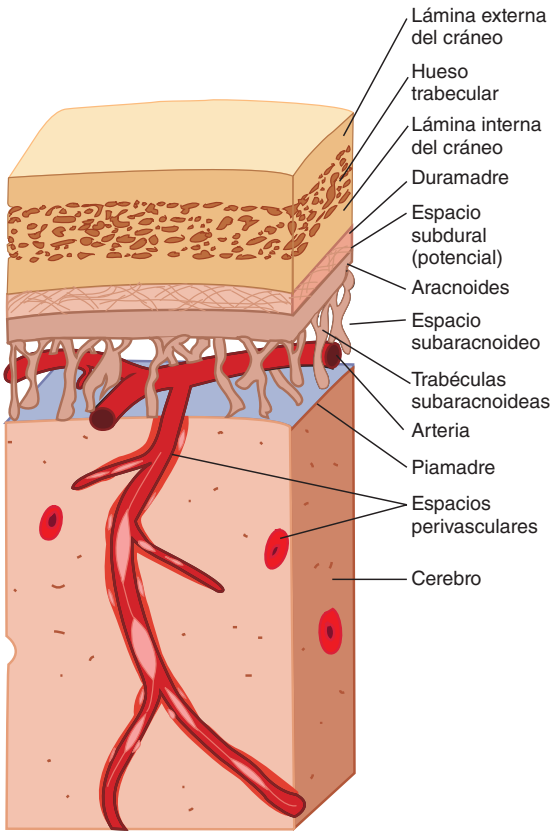


FIGURA 33-4 Membranas que cubren el cerebro. Se muestra su relación con el cráneo y el tejido cerebral. (Reproducido con autorización de Young B, Heath JW: *Wheater's Functional Histology*, 4th ed. Churchill Livingstone; 2000.)

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Las uniones herméticas entre las células endoteliales capilares del cerebro y entre las células epiteliales del plexo coroideo impiden el ingreso de proteínas al cerebro en los adultos y disminuyen también la velocidad de penetración de algunas moléculas más pequeñas. Un ejemplo es el ingreso lento de la urea **(fig. 33-5)**. Este intercambio limitado único de sustancias en el cerebro se conoce como **barrera hematoencefálica**, un término usado con mayor frecuencia para referirse a la barrera en general y, de manera más específica, a la barrera en el epitelio coroideo entre la sangre y el LCR.

La difusión pasiva a través de los capilares cerebrales herméticos es muy limitada pero tiene lugar el transporte. Sin embargo, hay muchos sistemas de transporte activo y mediados por portadores en los capilares cerebrales. Tales sistemas desplazan sustancias hacia el interior y el exterior del cerebro, aunque el movimiento fuera de este suele ser más libre que hacia el interior.

PENETRACIÓN DE SUSTANCIAS AL CEREBRO

El agua, el dióxido de carbono (CO_2) y el oxígeno (O_2) entran con facilidad al cerebro, al igual que las formas liposolubles libres de hormonas esteroideas, mientras que sus modalidades unidas a proteína,

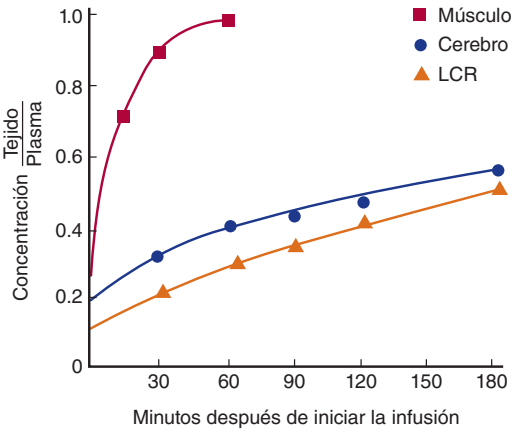


FIGURA 33-5 Entrada de urea a músculo, cerebro, médula espinal y LCR. La urea se proporcionó en infusión continua.

en general, todas las proteínas y los polipéptidos no cruzan con facilidad. La penetración pasiva rápida de dióxido de carbono contrasta con la penetración transcelular regulada de hidrogeniones (H^+) y bicarbonato (HCO_3^-), lo cual tiene importancia fisiológica en la regulación de la respiración (véase cap. 35).

La glucosa es la fuente última principal de energía para las células nerviosas. Su difusión a través de la barrera hematoencefálica sería muy lenta, pero la velocidad de transporte al LCR se incrementa mucho con la presencia de transportadores específicos, incluido el transportador de glucosa 1 (GLUT1). El cerebro contiene dos formas de este último: GLUT1 55K y GLUT1 45K. Ambos están codificados con el mismo gen, pero difieren en la magnitud de su glucosilación. El transportador de glucosa 1 se encuentra en altas concentraciones en los capilares cerebrales (fig. 33-6). Los lactantes con deficiencia congénita de dicho transportador generan concentraciones bajas de glucosa en el LCR en presencia de glucosa plasmática normal; presentan crisis convulsivas y retraso en el desarrollo. Además, en la barrera hematoencefálica se encuentran los transportadores para hormonas tiroideas; varios ácidos orgánicos; colina; precursores de ácido nucleico, y aminoácidos neutros, básicos y ácidos.

Diversos fármacos y péptidos en realidad cruzan los capilares cerebrales, pero se transportan pronto de regreso a la sangre por medio de un transportador inespecífico para múltiples compuestos en la membrana apical de las células endoteliales. La **glucoproteína P** es un miembro de la familia de los casetes de unión con trifosfato de adenosina (ATP) que transportan varias proteínas y lípidos a través de las membranas celulares (véase cap. 2). Los ratones con ausencia de este transportador tienen porcentajes mucho más altos de las dosis sistémicas utilizadas de varios agentes quimioterapéuticos, analgésicos y péptidos opioides en el cerebro en comparación con los testigos. Si pueden perfeccionarse fármacos que inhiban este transportador, podrían ser valiosos en el tratamiento de tumores cerebrales y otras enfermedades del sistema nervioso central (SNC), en las cuales es difícil introducir las cantidades adecuadas de los compuestos terapéuticos al cerebro.

ÓRGANOS CIRCUNVENTRICULARES

Cuando se inyectan pigmentos que se unen con proteínas en el plasma, estos tiñen muchos tejidos pero no afectan la mayor parte del cerebro. Sin embargo, cuatro pequeñas áreas en o cerca del tallo encefálico captan el pigmento. Estas áreas son: 1) la **hipófisis posterior** (neurohipófisis) y la parte ventral adyacente de la **eminencia media**

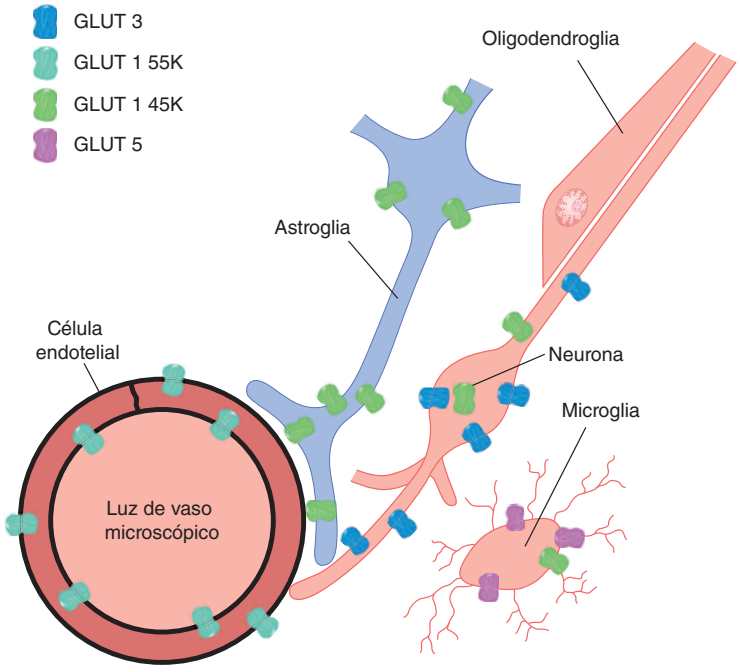


FIGURA 33-6 Localización de los diversos transportadores de glucosa (GLUT) en el cerebro. (Adaptada con autorización de Maher F, Vannuci SJ, Simpson IA: Glucose transporter proteins in brain. FASEB J 1994 Oct;8(13):1003-1011.)

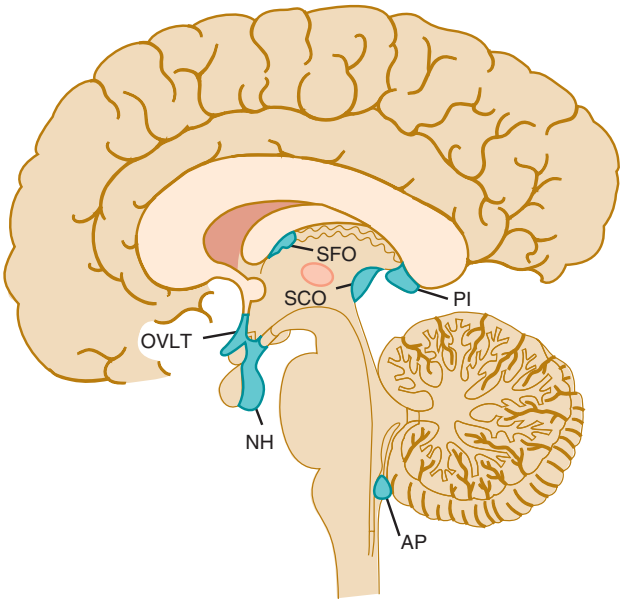


FIGURA 33-7 Órganos circunventriculares. Se muestra la neurohipófisis (NH), el órgano vasculoso de la lámina terminal (OLVT), el órgano subfornical (SFO) y el área postrema (AP) en un corte sagital del cerebro humano. PI, pineal; SCO, órgano subcomisural.

del hipotálamo; 2) el **área postrema;** 3) el **órgano vasculoso de la lámina terminal** (**OVLT**, cresta supraóptica), y 4) el **órgano subfornical** (**SFO**).

Estas áreas se denominan en conjunto **órganos circunventriculares** (fig. 33-7). Todas tienen capilares fenestrados y, por su permeabilidad, se dice que están "fuera de la barrera hematoencefálica". Algunos de estos funcionan como **órganos neurohemáticos**; o sea, áreas en las cuales los péptidos secretados por neuronas entran en la circulación. Otros contienen receptores para muchos péptidos diferentes y otras sustancias, y funcionan como zonas quimiorreceptoras en las que las sustancias de la sangre circulante pueden desencadenar cambios en la función cerebral sin penetrar la berrera hematoencefálica. Por ejemplo, el área postrema es una zona activadora quimiorreceptora que inicia el vómito como respuesta a cambios químicos en el plasma (véase cap. 27). Dicha área también participa en el control cardiovascular y, en muchas especies, la angiotensina II circulante actúa sobre el área postrema para inducir un aumento de la presión arterial mediado por mecanismos neurales. La angiotensina II actúa sobre el órgano subfornical y quizá también en el órgano vasculoso de la lámina terminal para aumentar el consumo de agua. Además, parece que este último es el sitio del osmorreceptor que controla la secreción de vasopresina (véase cap. 38); hay indicios de que la interleucina (IL) 1 circulante causa fiebre por acción en esta zona.

El órgano subcomisural (fig. 33-7) tiene una relación estrecha con la glándula pineal y sus rasgos histológicos se parecen a los de los órganos circunventriculares. Sin embargo, no tiene capilares fenestrados, no es muy permeable y no posee una función conocida. Por el contrario, la pineal y la adenohipófisis muestran capilares fenestrados y se hallan fuera de la barrera hematoencefálica, pero ambas son glándulas endocrinas y no forman parte del cerebro.

FUNCIÓN DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La barrera hematoencefálica actúa para mantener la constancia del ambiente neuronal en el sistema nervioso central (recuadro clínico 33-1). Incluso las variaciones ligeras en las concentraciones de iones potasio, calcio, magnesio e hidrógeno, así como de otros iones, pueden tener consecuencias trascendentales. La constancia de la composición del líquido extracelular en todas las partes del organismo se preserva con múltiples mecanismos homeostásicos (véanse caps. 1 y 38), pero por la sensibilidad de las neuronas corticales al cambio iónico, no es sorprendente la aparición de una defensa adicional para protegerlas. Otras funciones de la barrera hematoencefálica incluyen protección del cerebro contra toxinas endógenas y exógenas en la sangre, así como prevención del escape de neurotransmisores hacia la circulación general.

DESARROLLO DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

En animales de experimentación, muchas moléculas pequeñas penetran al encéfalo con más facilidad durante el periodo fetal y neonatal que en el adulto. Con base en esto, a menudo se refiere que la barrera hematoencefálica es inmadura al nacer. Los seres humanos son más maduros cuando nacen que las ratas y otros animales de experimentación, y no se cuenta con datos detallados sobre la permeabilidad pasiva de la barrera hematoencefálica humana. Sin embargo, en lactantes con ictericia grave, con concentraciones

RECUADRO CLÍNICO 33-1

Implicaciones clínicas de la barrera hematoencefálica

Los médicos deben conocer el grado en que los fármacos penetran al cerebro para tratar de manera inteligente las enfermedades en el sistema nervioso central. Por ejemplo, tiene relevancia clínica que las aminas dopamina y serotonina penetren muy poco al tejido cerebral, pero sus precursores ácidos respectivos, L-dopa y 5-hidroxitriptófano, entran con facilidad (véanse caps. 7 y 12). Otra consideración clínica importante es que la barrera hematoencefálica tiende a romperse en áreas de infección o lesión. Los tumores propician la aparición de vasos sanguíneos nuevos y los capilares formados carecen de contacto con los astrocitos normales. Por tanto, no hay uniones intercelulares herméticas y los vasos pueden incluso estar fenestrados. La falta de barrera ayuda a identificar la ubicación de los tumores; las sustancias, como la albúmina marcada con yodo radiactivo penetran el tejido cerebral normal con gran lentitud, pero entran en el tejido tumoral, lo cual hace que el tumor resalte como una isla de radiactividad en el cerebro normal circundante. La barrera hematoencefálica también puede interrumpirse temporalmente con los aumentos súbitos en la presión arterial o con la inyección intravenosa de líquidos hipertónicos.

plasmáticas altas de bilirrubina libre y un sistema hepático inmaduro de conjugación de bilirrubina, la bilirrubina libre entra en el cerebro y, en presencia de asfixia, daña los ganglios basales (**kernícterus**). La contraparte de esta situación en etapas ulteriores de la vida es el síndrome de Crigler-Najjar, en el que hay deficiencia congénita de glucuroniltransferasa. Estas personas pueden tener cifras muy altas de bilirrubina libre en sangre y desarrollan encefalopatía. En otros trastornos, la concentración de bilirrubina libre casi nunca es lo bastante alta para causar daño cerebral.

FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL Y SU REGULACIÓN

MÉTODO KETY

Según el **principio de Fick** (véase cap. 30), el flujo sanguíneo de cualquier órgano puede medirse mediante la cuantificación de una sustancia determinada (Q_x) eliminada de la corriente sanguínea por el órgano, por unidad de tiempo y luego el valor obtenido se divide por la diferencia de concentración de la sustancia entre la sangre arterial y la sangre venosa del órgano ($[A_x]-[V_x]$). Por tanto:

$$\text{Flujo sanguíneo cerebral (CBF)} = \frac{Q_x}{[A_x] - [V_x]}$$

En clínica, esto puede aplicarse si se usa óxido nitroso (N_2O) inhalado (**método de Kety**). El flujo sanguíneo cerebral promedio en adultos jóvenes es de 54 ml/100 g/min. El cerebro del adulto promedio pesa 1 400 g, por lo que el flujo cerebral completo es cercano a 756 ml/min. Nótese que el método de Kety proporciona un valor promedio para las áreas perfundidas del cerebro porque no aporta información sobre diferencias regionales en el flujo sanguíneo. Además, solo puede medir el flujo en las partes perfundidas del cerebro. Si se obstruye el flujo sanguíneo a una región del encéfalo, el flujo medido no cambia porque el área sin perfusión no capta el óxido nitroso.

A pesar de las marcadas fluctuaciones locales del flujo sanguíneo cerebral según la actividad neural, la circulación cerebral está regulada de tal modo que el flujo total permanece relativamente constante. Los factores involucrados en la regulación del flujo se resumen en la **figura 33-8**.

FUNCIÓN DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

En adultos, el cerebro, la médula espinal y el LCR están encerrados en un estuche óseo rígido, junto con los vasos cerebrales. La cavidad craneal normal contiene el encéfalo, que pesa alrededor de 1 400 g, 75 ml de sangre y 75 ml de LCR. Como este último y el tejido cerebral son incompresibles, el volumen de la sangre, el LCR y el cerebro deben ser relativamente constantes dentro del cráneo en cualquier momento determinado (**doctrina de Monro-Kellie**). Lo que es más importante, los vasos cerebrales se comprimen siempre que la presión intracraneal se eleva. Cualquier cambio en la presión venosa induce pronto un cambio similar en la presión intracraneal. Por tanto, un incremento en la presión venosa reduce el flujo sanguíneo cerebral, tanto por descenso de la presión de perfusión efectiva

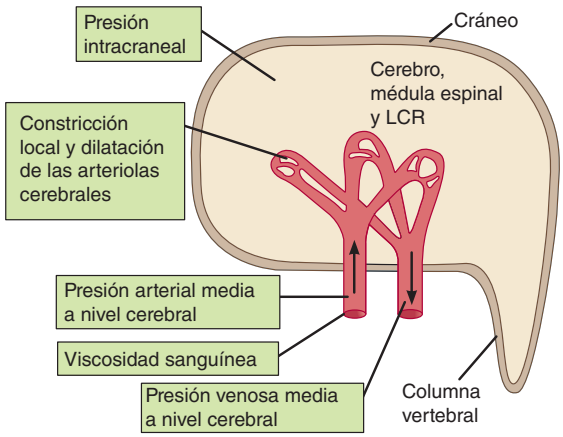


FIGURA 33-8 Resumen esquemático de los factores que afectan el flujo sanguíneo cerebral general.

como por compresión de los vasos cerebrales. Esta relación ayuda a compensar los cambios en la presión sanguínea arterial en la cabeza. Por ejemplo, si el cuerpo se acelera hacia arriba (gravedad [*g*] positiva), la sangre se desplaza hacia los pies y disminuye la presión arterial al nivel de la cabeza. Sin embargo, la presión venosa también cae, junto con la presión intracraneal, por lo cual la presión en los vasos disminuye y el flujo sanguíneo se altera mucho menos de lo que ocurriría de otra manera. Por el contrario, durante la aceleración descendente, la fuerza que actúa hacia la cabeza (*g* negativa) incrementa la presión arterial al nivel de la cabeza, pero la presión intracraneal también se eleva, por lo que los vasos tienen un soporte y no se rompen. Los vasos cerebrales están protegidos de la misma manera durante el pujo relacionado con la defecación o el parto.

AUTORREGULACIÓN

Como se observa en otros lechos vasculares, la autorregulación es prominente en el encéfalo **(fig. 33-9)**. Este proceso, por el cual se conserva el flujo a muchos tejidos en valores relativamente constantes a pesar de las variaciones en la presión de perfusión, se describe en el capítulo 31. En el cerebro, la autorregulación preserva el flujo sanguíneo cerebral con presiones arteriales entre 65 y 140 mmHg.

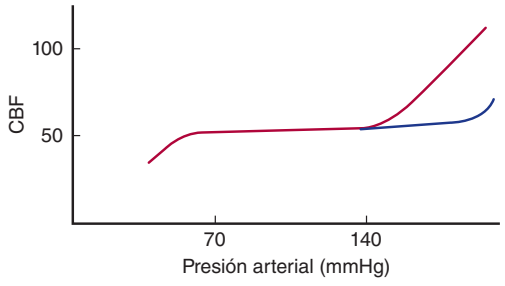


FIGURA 33-9 Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (CBF) en condiciones de estado de equilibrio. La línea azul muestra la alteración producida durante la autorregulación.

FUNCIÓN DE LOS NERVIOS VASOMOTORES Y SENSITIVOS

La inervación de los grandes vasos cerebrales por nervios simpáticos y parasimpáticos posganglionares, y la inervación distal adicional por los nervios sensitivos ya se describieron. Los nervios también controlan el tono de manera indirecta, mediante la liberación de sustancias paracrinas de los astrocitos. Sin embargo, la función precisa de estos nervios aún es tema de debate. Se argumenta que existe descarga adrenérgica cuando la presión arterial se eleva mucho. Esto reduce el aumento pasivo resultante en el flujo sanguíneo y ayuda a proteger la barrera hematoencefálica de la interrupción que, de otra manera, podría ocurrir (antes). Por tanto, las descargas vasomotoras influyen en la autorregulación. Con la estimulación simpática, el flujo constante, o bien, la parte en meseta de la curva presión-flujo se extiende a la derecha (fig. 33-9); o sea, tal vez haya mayores incrementos en la presión sin que se eleve el flujo. Por otro lado, el vasodilatador hidralazina y el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) captopril reducen la longitud de la meseta. Por último, el acoplamiento neurovascular puede ajustar la perfusión local como respuesta a los cambios en la actividad cerebral (véase más adelante).

FLUJO SANGUÍNEO EN VARIAS PARTES DEL CEREBRO

Un logro importante de los decenios recientes ha sido el perfeccionamiento de técnicas para vigilar el flujo sanguíneo regional en seres humanos vivos y despiertos. Entre los métodos más valiosos están la **tomografía por emisión de positrones (PET)** y las técnicas relacionadas, en las cuales se usa un radioisótopo para marcar un compuesto que luego se inyecta. La llegada y la eliminación del marcador se vigilan con detectores de centelleo situados sobre la cabeza. Como el flujo sanguíneo está muy vinculado con el metabolismo cerebral, la captación local de 2-desoxiglucosa también es un buen índice de flujo sanguíneo (véase más adelante y cap. 1). Si la 2-desoxiglucosa se marca con un emisor de positrones de vida media corta, como ^{18}F, ^{11}O u ^{15}O, es posible vigilar su concentración en cualquier parte del cerebro.

Otra técnica valiosa es la imagen por resonancia magnética (MRI); se basa en la detección de señales resonantes de distintos tejidos en un campo magnético. La **imagen por resonancia magnética funcional** (**fMRI**) mide la cantidad de sangre en un área de tejido. Cuando las neuronas se activan, su aumento de descarga altera el potencial del campo local. Un mecanismo que aún no se conoce desencadena un aumento en el flujo sanguíneo local y de oxígeno. El incremento en la sangre oxigenada se detecta con imagen por fMRI. La imagen conseguida con tomografía por emisión de positrones puede usarse para medir no solo el flujo sanguíneo, sino la concentración de moléculas, como dopamina, en varias regiones del cerebro vivo. Por otro lado, la imagen por resonancia magnética funcional no implica el uso de radiactividad. Por consiguiente, puede usarse a intervalos frecuentes para medir cambios en el flujo sanguíneo regional en un individuo particular.

En las personas en reposo, el flujo sanguíneo promedio en la sustancia gris es de 69 ml/100 g/min, en comparación con 28 ml/100 g/min en la sustancia blanca. Una característica impresionante de la función cerebral es la variación marcada en el flujo sanguíneo local con los cambios en la actividad cerebral. En la **figura 33-10** se muestra un ejemplo. En personas despiertas, pero en reposo, el flujo sanguíneo es mayor en las regiones premotora y frontal. Se cree que esta es la parte del cerebro que tiene vinculación con la descodificación y el análisis de las señales aferentes, así como con la actividad intelectual. Durante el cierre voluntario de la mano derecha, el flujo aumenta en el área de la mano de la corteza motora izquierda y las áreas sensitivas correspondientes en circunvolución poscentral. Sobre todo cuando los movimientos se realizan en secuencia, el flujo se incrementa también en el área motora complementaria. Cuando los sujetos hablan, hay un aumento en el flujo sanguíneo bilateral en las áreas sensitivas y motoras de cara, lengua y boca, además de la corteza premotora superior en el hemisferio categórico (casi siempre el izquierdo). Cuando el habla es estereotípica, las áreas de Broca y de Wernicke no presentan elevación del flujo, pero si es creativa (o sea, cuando implica ideas), el flujo se incrementa en esas dos áreas. La lectura genera aumentos diseminados del flujo sanguíneo. La solución de problemas, el razonamiento y la ideación motora sin movimiento causa elevaciones en áreas seleccionadas de las cortezas premotora y frontal. Cuando se anticipa una tarea cognitiva, muchas de las zonas cerebrales que se activarán durante la tarea, lo hacen con anticipación, como si el cerebro produjera un modelo interno de la tarea esperada. En sujetos diestros, el flujo sanguíneo en el hemisferio izquierdo es mayor si se lleva a cabo

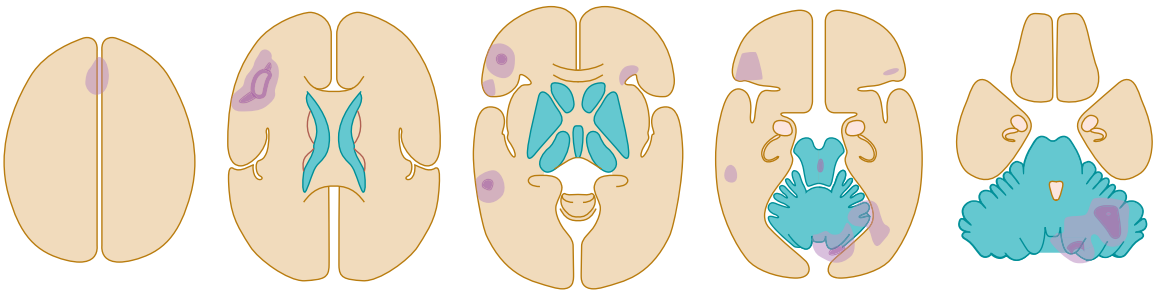


FIGURA 33-10 Actividad en el cerebro humano en cinco niveles horizontales distintos mientras un sujeto genera un verbo apropiado para cada sustantivo presentado por el examinador. Esta tarea mental activa la corteza frontal (cortes 1 a 4), la circunvolución del cíngulo anterior (corte 1) y el lóbulo temporal posterior (corte 3) del lado izquierdo, y el cerebelo (cortes 4 y 5) en el lado derecho. Púrpura claro, acción moderada; púrpura intensa, activación marcada. (Basada en gammagramas de tomografía por emisión de positrones [PET] en Posner ME, Raichle MR: *Images of Mind*. Scientific American Library, 1994.)

RECUADRO CLÍNICO 33-2

Cambios en el flujo sanguíneo cerebral en la enfermedad

Se sabe que varios estados de enfermedad se acompañan de cambios localizados o generales en el flujo sanguíneo cerebral, como revelan el gammagrama de la tomografía por emisión de positrones y las técnicas de imagen por resonancia magnética funcional. Por ejemplo, los focos epilépticos presentan hiperemia durante las crisis convulsivas, mientras se reduce el flujo sanguíneo en otras partes del cerebro. Entre dichas crisis, el flujo a veces se halla reducido en los focos generadores de crisis convulsivas. El flujo parietooccipital disminuye en pacientes con síntomas de agnosia (véase cap. 15). En la enfermedad de Alzheimer, el cambio más temprano es la reducción del metabolismo y el flujo sanguíneo en la corteza parietal superior, con extensión ulterior a la corteza temporal y, por último, a la frontal. Se observa ausencia relativa de afección de las circunvoluciones precentral y poscentral, los ganglios basales, el tálamo, el tronco encefálico y el cerebelo. En la enfermedad de Huntington, el flujo sanguíneo se reduce en el núcleo caudado a ambos lados, y esta alteración del flujo ocurre en una fase temprana de la enfermedad. En maniacodepresivos (es interesante que no ocurra en pacientes con depresión unipolar), existe un descenso general en el flujo sanguíneo cortical cuando los pacientes están deprimidos. Hay algunos indicios de que en la esquizofrenia se reduce el flujo sanguíneo en los lóbulos frontal, temporales y los ganglios basales. Por último, durante el aura de personas con migraña, inicia una disminución del flujo sanguíneo en la corteza occipital que se extiende hacia delante, a los lóbulos temporal y parietal.

una tarea verbal y el flujo sanguíneo al hemisferio derecho es mayor cuando se efectúa una tarea espacial **(recuadro clínico 33-2)**.

METABOLISMO CEREBRAL Y NECESIDADES DE OXÍGENO

CAPTACIÓN Y LIBERACIÓN DE SUSTANCIAS EN EL CEREBRO

Si se conoce el flujo sanguíneo cerebral, es posible calcular el consumo o la producción cerebral de oxígeno, dióxido de carbono, glucosa o cualquier otra sustancia presente en la corriente sanguínea, al multiplicar el flujo sanguíneo cerebral por la diferencia de la concentración de la sustancia entre la sangre arterial y la sangre venosa cerebral **(cuadro 33-3)**. Cuando se calcula de esta manera, un valor negativo indica que el cerebro produce la sustancia.

CONSUMO DE OXÍGENO

El consumo de oxígeno del cerebro humano ($CMRO_2$ *cerebral metablic rate for* O_2) promedia 20% del consumo corporal total de este

CUADRO 33-3 Utilización y producción de sustancias en el cerebro humano *in vivo*

Sustancia	Captación (+) o salida (–) por 100 g de cerebro/min	Total/min
Sustancia utilizada		
Oxígeno	+3.5 ml	+49 ml
Glucosa	+5.5 mg	+77 mg
Glutamato	+0.4 mg	+5.6 mg
Sustancias producidas		
Dióxido de carbono	–3.5 ml	–49 ml
Glutamina	–0.6 ml	–8.4 mg

Sustancias no usadas ni producidas en estado alimentado: lactato, piruvato, cetonas totales y cetoglutarato α.

gas en reposo (cuadro 33-1). El encéfalo es en extremo sensible a la hipoxia, y la oclusión de su aporte sanguíneo causa estado de inconsciencia en tan solo 10 s. Las estructuras vegetativas del tallo encefálico son más resistentes a la hipoxia que la corteza cerebral y quizá los pacientes se recuperen de accidentes, como un paro cardiaco y otros trastornos que causan hipoxia bastante prolongada, con funciones vegetativas normales pero deficiencias intelectuales graves y permanentes. Los ganglios basales tienen un índice muy alto de consumo de oxígeno; pueden producirse síntomas de la enfermedad de Parkinson y deficiencias intelectuales con la hipoxia crónica. El tálamo y el colículo inferior también son muy susceptibles al daño hipóxico **(recuadro clínico 33-3)**.

FUENTES ENERGÉTICAS

La glucosa es la fuente final principal de energía para el cerebro; en situaciones normales, 90% de la energía necesaria para mantener los gradientes iónicos a través de las membranas celulares y transmitir impulsos eléctricos, proviene de esta fuente. La glucosa entra al cerebro por medio del transportador de glucosa 1 en los capilares cerebrales (véase antes). Luego, otros transportadores la distribuyen en las neuronas y células gliales.

La glucosa se capta de la sangre en grandes cantidades y el cociente respiratorio (RQ *respiratory quotient*; véase cap. 26) del tejido cerebral es de 0.95 a 0.99 en personas normales. Un hecho importante es que la mayor parte de las células cerebrales no necesita insulina para utilizar la glucosa. En general, el uso de glucosa en reposo es paralelo al flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno. Esto no significa que la fuente total de energía sea siempre la glucosa. Durante la inanición prolongada, hay utilización apreciable de otras sustancias. De hecho, hay indicios de que hasta 30% de la glucosa captada en condiciones normales se convierte en aminoácidos, lípidos y proteínas, y que las sustancias distintas a glucosa se metabolizan para obtener energía durante las crisis convulsivas. También existe alguna utilización de aminoácidos de la circulación, aunque la diferencia arteriovenosa de aminoácidos a través del cerebro casi siempre es diminuta.

En el capítulo 24 se describen las consecuencias de la hipoglucemia, desde el punto de vista de la función nerviosa.

RECUADRO CLÍNICO 33-3

Apoplejía

Cuando se interrumpe el riego sanguíneo a una parte del cerebro, la isquemia daña o mata las células del área, lo cual produce los signos y los síntomas de una apoplejía. Hay dos tipos generales de esta: hemorrágico e isquémico. El primero se presenta cuando una arteria o arteriola cerebral se rompe, a veces en el sitio de un pequeño aneurisma, aunque no siempre es así. El segundo aparece si está afectado el flujo en un vaso por placas ateroescleróticas sobre las cuales se forman trombos. Quizá también los trombos surjan en otro sitio (p. ej., en las aurículas de pacientes con fibrilación auricular) y lleguen al cerebro como émbolos, donde se alojan e interrumpen el flujo. Antes, era poco lo que podía hacerse para modificar la evolución de una apoplejía y sus consecuencias. Sin embargo, hoy ha quedado claro que en la penumbra, el área que rodea el daño cerebral más grave, la isquemia reduce la captación de glutamato en los astrocitos; este aumento local de glutamato genera daño excitotóxico y muerte de las neuronas (véase cap. 7).

AVANCES TERAPÉUTICOS

El activador hístico de plasminógeno, que es el fármaco para lisis de coágulos (t-PA) (véase cap. 31) genera gran beneficio en las apoplejías. En animales de experimentación, los fármacos que impiden el daño excitotóxico también disminuyen de manera significativa los efectos de la apoplejía y se encuentran en estudios en seres humanos fármacos que producirían dicho efecto. Sin embargo, habría que administrar t-PA y posiblemente el tratamiento antiexcitotóxico desde la fase inicial de una apoplejía para obtener máximo beneficio; lo anterior es la razón por la cual la apoplejía se ha tornado una entidad en que son de máxima importancia el diagnóstico y el tratamiento rápidos. Además, es importante identificar si la apoplejía es de tipo trombótico o hemorrágico, porque en esta última está contraindicada la lisis del coágulo.

ELIMINACIÓN DE GLUTAMATO Y AMONIACO

La captación cerebral de glutamato está más o menos equilibrada con la salida de glutamina. El glutamato que entra al cerebro capta el amoniaco y sale como glutamina. La conversión glutamato-glutamina en el encéfalo, la reacción opuesta a la renal que genera parte del amoniaco que ingresa a los túbulos, sirve como mecanismo de desintoxicación para conservar el cerebro libre de amoniaco. Este compuesto es muy tóxico para las células nerviosas; se cree que la intoxicación por amoniaco es una causa importante de síntomas neurológicos extraños en el coma hepático (véase cap. 28).

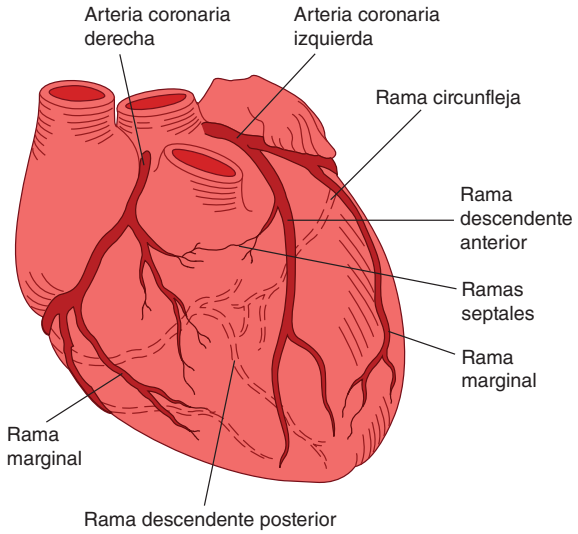


FIGURA 33-11 Arterias coronarias con sus ramas principales en seres humanos. (Reproducido con autorización de Ross G: *Essentials of Human Physiology*. Year Book Medical Publishers; 1978.)

CIRCULACIÓN CORONARIA

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

Las dos arterias coronarias que irrigan el miocardio surgen de los senos detrás de dos de las cúspides de la válvula aórtica en la raíz de la aorta (fig. 33-11). Las contracorrientes (remolino) preservan las valvas alejadas de los orificios de las arterias y permanecen permeables durante todo el ciclo cardiaco. La mayor parte de la sangre venosa regresa al corazón a través del seno coronario y las venas cardiacas anteriores (fig. 33-12), las cuales drenan en la aurícula derecha. Además, hay otros vasos que se vacían de manera directa en las cavidades cardiacas. Estos incluyen los **arteriosinusoidales**, los sinusoidales parecidos a capilares que conectan las arteriolas con las cavidades; las **venas de Tebesio** que conectan los capilares con las cavidades, y unos cuantos **vasos arterioluminales**,

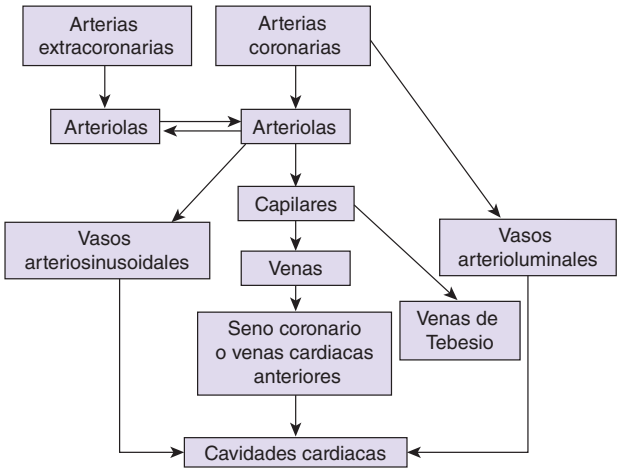


FIGURA 33-12 Diagrama de la circulación coronaria.

pequeñas arterias que se vacían de manera directa en las cavidades. Hay unas cuantas anastomosis entre las arteriolas coronarias y las arteriolas extracardiacas, sobre todo alrededor de las aberturas de las grandes venas. Las anastomosis entre las arteriolas coronarias en los seres humanos solo permiten el paso de partículas menores de 40 μm de diámetro, pero hay indicios de que en pacientes con enfermedad coronaria el tamaño y número de estos conductos aumentan.

GRADIENTES DE PRESIÓN Y FLUJO EN LOS VASOS CORONARIOS

El corazón es un músculo que al igual que el estriado, comprime sus vasos sanguíneos cuando se contrae. La presión dentro del ventrículo izquierdo es un poco más alta que en la aorta durante la sístole **(cuadro 33-4)**. Por consiguiente, el flujo ocurre en las arterias que irrigan la porción subendocárdica del ventrículo izquierdo solo durante la diástole, aunque la fuerza se disipa lo suficiente en las regiones más superficiales del miocardio ventricular izquierdo para hacer posible cierto flujo en esta región durante todo el ciclo cardiaco. Como la diástole es más corta cuando la frecuencia cardiaca es alta, el flujo coronario ventricular izquierdo se reduce en la taquicardia. Por otro lado, la diferencia de presión entre la aorta y el ventrículo derecho, y la diferencia entre la aorta y las aurículas son un poco mayores en el curso de la sístole que durante la diástole. Por tanto, el flujo coronario en esas partes del corazón no disminuye de modo apreciable durante la sístole. El flujo en las arterias coronarias derecha e izquierda se muestra en la **figura 33-13**. Como en la porción subendocárdica del ventrículo no hay flujo sanguíneo durante la sístole, esta región es proclive al daño isquémico y es el sitio más frecuente de infarto de miocardio. El flujo sanguíneo al ventrículo izquierdo disminuye en pacientes con estenosis valvular aórtica porque la presión en el ventrículo izquierdo debe ser mucho más alta comparada con la de la aorta para expulsar la sangre. Por ende, los vasos coronarios sufren una compresión intensa durante la sístole. Los pacientes con esta enfermedad tienden en particular a presentar síntomas de isquemia miocárdica, en parte por esta compresión y en parte porque el miocardio requiere más oxígeno para expulsar la sangre a través de la válvula aórtica estrecha. El flujo coronario también disminuye cuando la presión diastólica aórtica es baja. El incremento de la presión venosa en trastornos, como la insuficiencia cardiaca congestiva, reduce el flujo coronario por el decremento de la presión de perfusión coronaria efectiva **(recuadro clínico 33-4)**.

El flujo sanguíneo coronario se ha medido mediante la inserción de un catéter en el seno coronario, con aplicación del método de Kety

CUADRO 33-4 Presión en la aorta y los ventrículos derecho (VD) e izquierdo (VI) en la sístole y la diástole

	Presión (mmHg) en			Diferencia de presión (mmHg) entre aorta y	
	Aorta	VI	VD	VI	VD
Sístole	120	121	25	–1	95
Diástole	80	0	0	80	80

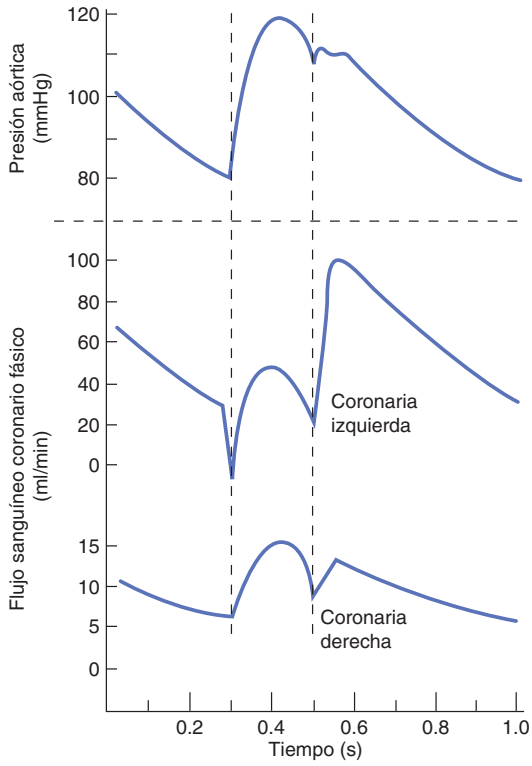


FIGURA 33-13 Flujo sanguíneo en las arterias coronarias izquierda y derecha durante varias fases del ciclo cardiaco. La sístole ocurre entre las dos líneas verticales punteadas. (Reproducida con autorización de Berne RM, Levy MN: *Physiology*, 2nd ed. Mosby; 1988.)

al corazón, con la suposición de que el contenido de óxido nitroso de la sangre venosa coronaria es típico para todo el efluente miocárdico. El flujo coronario en reposo en los seres humanos es cercano a 250 ml/min (5% del gasto cardiaco). Se han usado varias técnicas que utilizan **radionúclidos**, marcadores radiactivos que se revelan con detectores de radiación sobre el pecho, para detectar áreas de isquemia e infarto, así como para valorar la función ventricular. Los radionúclidos como talio-201 (^{201}Tl) entran a las células miocárdicas mediante la Na^+, K^+-ATPasa y se equilibran con la reserva intracelular de potasio. Durante los primeros 10 a 15 min después de la inyección intravenosa, el talio-201 se distribuye de manera directamente proporcional al flujo sanguíneo miocárdico, y las áreas de isquemia pueden detectarse por su captación baja. A menudo, la captación de este isótopo se determina poco después del ejercicio y de nuevo varias horas más tarde para revelar las áreas en las cuales el esfuerzo afecta el flujo. Por el contrario, el tejido infartado capta los radiofármacos, como el pirofosfato estanoso de tecnecio-99m (^{99m}Tc-PYP) de manera selectiva por algún mecanismo desconocido, lo cual hace que los infartos resalten como "manchas calientes" en los centelleogramas torácicos. La angiografía coronaria puede combinarse con la medición de la eliminación de xenón 133 (^{133}Xe) (véase antes) para permitir el análisis detallado del flujo sanguíneo coronario. El medio de contraste radiopaco se inyecta primero en las arterias coronarias y se usan trazos radiográficos para delinear su distribución. Luego, la cámara angiográfica se cambia por la cámara de centelleo y se mide la eliminación de xenón 133.

RECUADRO CLÍNICO 33-4

Enfermedad coronaria

Cuando se reduce el flujo en una arteria coronaria hasta el punto que el miocardio que irriga experimenta hipoxia, se produce **angina de pecho** (véase cap. 30). Si la isquemia miocárdica es grave y prolongada, se presentan cambios irreversibles en el músculo y el resultado es el **infarto de miocardio.** Muchas personas tienen angina solo durante el esfuerzo y el flujo sanguíneo es normal en reposo. Otras manifiestan restricción más grave del flujo sanguíneo y también presentan dolor de angina en reposo. Las arterias coronarias con obstrucciones parciales pueden constreñirse más por vasoespasmo, lo cual causa infarto miocárdico. Sin embargo, hoy está claro que el origen más frecuente del infarto de miocardio es la rotura de una **placa ateroesclerótica** o una hemorragia dentro de esta, lo cual desencadena la formación de un coágulo que obstruye la coronaria en el sitio de la placa. Los cambios electrocardiográficos en el infarto miocárdico se describen en el capítulo 29. Cuando las células miocárdicas mueren, dejan escapar enzimas a la circulación; la medición de los incrementos en las enzimas y las isoenzimas séricas generadas por las células miocárdicas infartadas también tiene un sitio importante en el diagnóstico del infarto de miocardio. Las enzimas cuantificadas con mayor frecuencia hoy en día son el isómero MB de la creatincinasa (CK-MB), la troponina T y la troponina I. El infarto de miocardio es una causa muy frecuente de muerte en países desarrollados por la frecuencia de la ateroesclerosis. Además, existe relación entre la ateroesclerosis y los valores circulantes de **lipoproteína (a) (Lp[a])**. Esta última posee una cubierta externa de apo(a). Interfiere con la fibrinólisis mediante la regulación en descenso de la producción de plasmina (véase cap. 31). Hoy parece que la ateroesclerosis tiene también un componente inflamatorio importante. Las lesiones de la enfermedad contienen células inflamatorias y existe una relación positiva de las concentraciones altas de proteína C reactiva y otros **marcadores inflamatorios** en la circulación con el infarto de miocardio subsiguiente.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento del infarto miocárdico ayuda a restaurar el flujo a las áreas afectadas lo más rápido posible, al tiempo que se disminuye la lesión por perfusión. Sobra decir que las medidas terapéuticas deben iniciarse lo más pronto posible para evitar los cambios irreversibles en la función cardiaca. En el cuadro agudo a menudo se utilizan antitrombóticos, aunque pueden generar problemas y hacer que aumente la mortalidad por la hemorragia, si más adelante se necesitan operaciones en el corazón. Entre los procedimientos mecánicos/quirúrgicos contra la arteriopatía coronaria se encuentran la angioplastia con globo, implantación de endoprótesis para conservar la permeabilidad en los vasos, o ambas, o cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (CABG).

VARIACIONES EN EL FLUJO CORONARIO

En reposo, el corazón extrae 70 a 80% del oxígeno de cada unidad de sangre suministrada (cuadro 33-1). El consumo de oxígeno sólo puede incrementarse de manera significativa si se aumenta el flujo sanguíneo. Por tanto, no es sorprendente que el flujo sanguíneo se incremente cuando lo hace el metabolismo miocárdico. El calibre de los vasos coronarios y, por consiguiente, el índice del flujo coronario, depende no sólo de los cambios de presión en la aorta, también lo hace de los factores químicos y nerviosos. Asimismo, la circulación coronaria posee autorregulación considerable.

FACTORES QUÍMICOS

La estrecha relación entre el flujo sanguíneo coronario y el consumo miocárdico de oxígeno indica que uno o más de los productos del metabolismo genera dilatación coronaria. Se sospecha que los factores que tienen esta función incluyen falta de oxígeno y elevación de las concentraciones locales de dióxido de carbono, hidrogeniones, iones de potasio, lactato, prostaglandinas, nucleótidos de adenina y adenosina. Tal vez varios o todos estos metabolitos vasodilatadores actúan de manera integrada, redundante o ambas. La asfixia, la hipoxia y las inyecciones intracoronarias de cianuro aumentan el flujo sanguíneo coronario 200 a 300% en corazones desnervados o intactos, y la característica común a estos tres estímulos es la hipoxia de las fibras miocárdicas. Se produce un incremento similar en el flujo del área con riego de una arteria coronaria si esta se ocluye y luego se libera. Tal **hiperemia reactiva** es similar a la observada en la piel (véase más adelante). Hay indicios de que en el corazón aquélla se debe a la liberación de adenosina.

FACTORES NERVIOSOS

Las arteriolas coronarias contienen receptores adrenérgicos α y receptores adrenérgicos β, que median la vasoconstricción y la vasodilatación, respectivamente. La actividad de los nervios noradrenérgicos del corazón y las inyecciones de noradrenalina causan vasodilatación coronaria. Sin embargo, la adrenalina eleva la frecuencia cardiaca y la fuerza de la contracción miocárdica; la vasodilatación se debe a la producción de metabolitos vasodilatadores en el miocardio por el incremento de su actividad. Cuando se bloquean los efectos inotrópicos y cronotrópicos de la descarga noradrenérgica con un antagonista adrenérgico β, la estimulación de los nervios noradrenérgicos o la inyección de noradrenalina en animales no anestesiados induce vasoconstricción coronaria. Por tanto, el efecto directo de la estimulación noradrenérgica es la constricción, más que la dilatación de los vasos coronarios. Por otro lado, la estimulación de las fibras vagales al corazón dilata las coronarias.

Cuando cae la presión sanguínea sistémica, el efecto general del aumento reflejo de la descarga noradrenérgica es el aumento del flujo sanguíneo coronario consecutivo a los cambios metabólicos en el miocardio en un momento en que los vasos cutáneos, renales y esplácnicos están constreñidos. De este modo, la circulación

cardiaca, como la cerebral, se conserva pese a la alteración del flujo en otros órganos.

CIRCULACIÓN CUTÁNEA

La cantidad de calor que se pierde del cuerpo es regulada en gran medida por la variación del volumen sanguíneo que fluye por la piel. Los dedos de pies y manos, las palmas de las manos y los lóbulos de las orejas presentan conexiones anastomósicas bien inervadas entre arteriolas y vénulas (anastomosis arteriovenosas, véase cap. 31). El flujo sanguíneo como respuesta a los estímulos termorreguladores puede variar desde 1 hasta 150 ml/100 g de piel por minuto, y se ha propuesto que estas variaciones son posibles porque la sangre es capaz de desviarse a través de las anastomosis. Los plexos venoso y capilar subdérmicos constituyen un reservorio sanguíneo de alguna importancia, y la piel es uno de los pocos sitios donde pueden verse las reacciones de los vasos sanguíneos.

REACCIÓN BLANCA

Cuando un objeto puntiagudo se desplaza con suavidad sobre la piel, las líneas de contacto se vuelven pálidas (**reacción blanca**). Parece que el estímulo mecánico inicia la contracción de los esfínteres precapilares, y la sangre drena de los capilares y pequeñas venas. La respuesta aparece en unos 15 s.

RESPUESTA TRIPLE

Cuando la piel se frota con más firmeza con un instrumento puntiagudo, en lugar de la reacción blanca se observa enrojecimiento en el sitio, el cual aparece en unos 10 s (**reacción roja**). Luego de unos cuantos minutos, le sigue inflamación local y enrojecimiento moteado difuso alrededor de la lesión. El enrojecimiento inicial se debe a la dilatación capilar, una respuesta directa de los capilares a la presión. La inflamación (**roncha**) es edema local causado por el aumento en la permeabilidad de los capilares y las vénulas poscapilares, con la subsiguiente extravasación de líquido. El enrojecimiento que se extiende fuera de la lesión (**eritema**) se debe a la dilatación arteriolar. Esta respuesta en tres partes (la reacción roja, roncha y eritema) se llama **respuesta triple** y es parte de la reacción normal a la lesión (véase cap. 3). Persiste después de la simpatectomía total. Por otro lado, el eritema está ausente en la piel con anestesia local y en la piel desnervada después de la degeneración de nervios sensitivos, pero surge justo después del bloqueo o la sección nerviosos por arriba del sitio de la lesión. Aparte de lo anterior, hay otro indicio de que tal fenómeno se debe a un **reflejo axónico**, una respuesta en la cual los impulsos iniciados en los nervios sensitivos por la lesión son relevados en sentido antidrómico por otras ramas de las fibras nerviosas sensitivas (fig. 33-14). Esta es la única situación en el cuerpo en la cual hay datos sustanciales de un efecto fisiológico por conducción antidrómica. El transmisor liberado en la terminación central de las neuronas de las fibras sensitivas C es la sustancia P (véase cap. 7), y esta última junto con el péptido relacionado con el gen de calcitonina se encuentran en todas las regiones de las neuronas. Ambos transmisores dilatan las arterias y además, la sustancia P causa extravasación de líquido. Ya se crearon antagonistas no peptídicos eficaces de la sustancia P, los cuales disminuyen

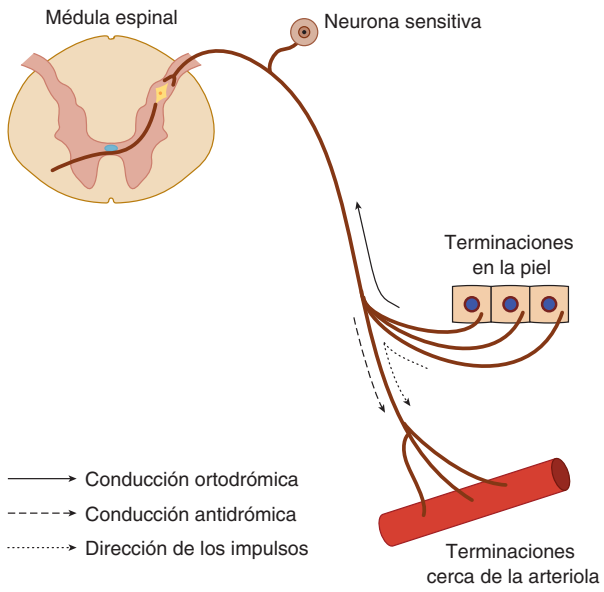


FIGURA 33-14 **Reflejo axónico.**

la extravasación. Por tanto, en apariencia estos péptidos causan la roncha.

HIPEREMIA REACTIVA

Una respuesta de los vasos sanguíneos presente en muchos órganos, pero visible en la piel, es la **hiperemia reactiva**, un aumento en la cantidad de sangre en una región cuando se restablece su circulación después de un periodo de oclusión. Si se ocluye el riego sanguíneo a una extremidad, las arteriolas cutáneas distales a la oclusión se dilatan. Cuando la circulación se restablece, la sangre que fluye hacia los vasos dilatados hace que la piel adquiera un color rojo intenso. El oxígeno de la atmósfera puede difundir una distancia corta a través de la piel, y se evita la hiperemia reactiva si la circulación de la extremidad se ocluye en una atmósfera de oxígeno al 100%. Por ende, quizá la dilatación arteriolar se debe al efecto local de la hipoxia.

RESPUESTAS GENERALIZADAS

La estimulación nerviosa noradrenérgica, así como la adrenalina y la noradrenalina circulantes constriñen los vasos sanguíneos cutáneos. No se conocen fibras nerviosas vasodilatadoras que se extiendan a los vasos cutáneos; por ello, la vasodilatación aparece por un descenso del tono constrictor y por la producción local de metabolitos vasodilatadores. El color y la temperatura de la piel también dependen del estado de los capilares y las vénulas. En la piel fría, azul o gris, las arteriolas se hallan contraídas y los capilares dilatados; en la piel roja y tibia, ambos se encuentran dilatados.

Como los estímulos dolorosos causan descarga noradrenérgica difusa, una lesión dolorosa da lugar a vasoconstricción cutánea generalizada, además de la respuesta local triple. Cuando la temperatura corporal se eleva durante el ejercicio, los vasos sanguíneos cutáneos se dilatan a pesar de la descarga noradrenérgica continua

en otras partes del organismo. La dilatación de los vasos cutáneos como respuesta al incremento de la temperatura hipotalámica rebasa otra actividad refleja. El frío causa vasoconstricción cutánea; no obstante, en el frío intenso es posible la prevalencia de la vasodilatación superficial. Esta vasodilatación es la causa de la apariencia rubicunda observada en un día frío.

El estado de choque es más profundo en pacientes con temperaturas altas por la vasodilatación cutánea; los pacientes en estado de choque no deben entibiarse hasta el punto que su temperatura corporal se eleve. A veces, esto es un problema porque algunos legos bien intencionados leyeron en libros de primeros auxilios que "los pacientes lesionados deben mantenerse tibios" y apilan cobertores sobre las víctimas de accidentes que se encuentran en estado de choque.

CIRCULACIÓN PLACENTARIA Y FETAL

CIRCULACIÓN UTERINA

El flujo sanguíneo del útero es paralelo a la actividad metabólica del miometrio y el endometrio, y experimenta fluctuaciones cíclicas vinculadas con el ciclo menstrual en no embarazadas. La función de las arterias espirales y basilares del endometrio en la menstruación se describe en el capítulo 22. Durante el embarazo, el flujo sanguíneo se increementa con rapidez conforme el útero aumenta de tamaño **(fig. 33-15)**. No hay duda que los metabolitos vasodilatadores se generan en el útero, como en otros tejidos activos. En el embarazo temprano, la diferencia arteriovenosa de oxígeno en el útero es pequeña y se ha sugerido que los estrógenos actúan sobre los vasos sanguíneos para elevar el flujo sanguíneo uterino más allá de las necesidades hísticas de oxígeno. Sin embargo, aunque el flujo sanguíneo del útero se incrementa 20 veces durante el embarazo, el tamaño del producto de la concepción aumenta mucho más, cambia de una sola célula a un feto más una placenta que pesan 4 a 5 kg al término en seres humanos. Por consiguiente, se extrae más oxígeno de la sangre uterina durante la última parte del embarazo y la saturación de oxígeno en la sangre uterina cae. Tal vez la hormona liberadora de corticotropina tiene una participación importante para regular en ascenso el flujo sanguíneo uterino, así como en el momento final del parto.

PLACENTA

La placenta es el "pulmón fetal" **(figs. 33-16** y **33-17)**. Su porción materna es, en efecto, un gran seno sanguíneo. En este "lago", se proyectan las vellosidades de la porción fetal que contienen las pequeñas ramas de las arterias y la vena umbilicales fetales (fig. 33-16). La sangre fetal capta oxígeno y el dióxido de carbono se elimina hacia la circulación materna a través de las paredes de las vellosidades, de manera análoga al intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en los pulmones (véase cap. 35). Sin embargo, las capas celulares que cubren las vellosidades son más gruesas y menos permeables comparadas con las membranas alveolares en los pulmones; por ello, el intercambio es mucho menos eficaz. La placenta también es la vía por la cual entran todos los materiales nutritivos en el feto; por ella, los desechos fetales se descargan en la sangre materna.

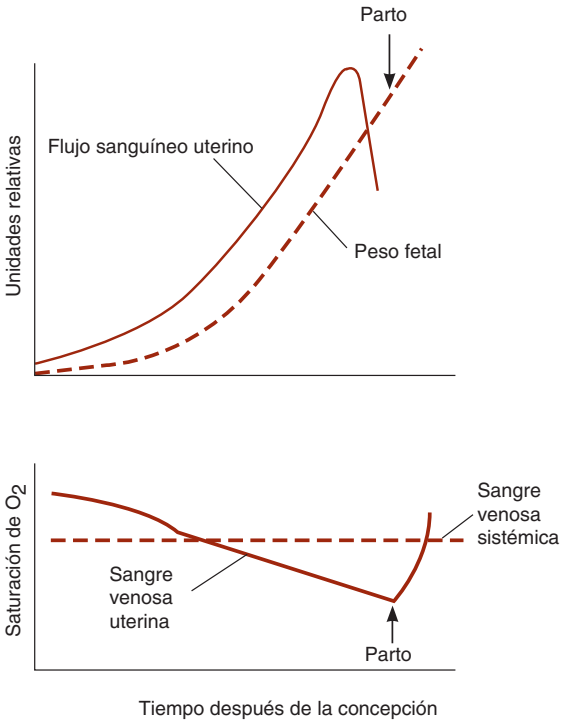


FIGURA 33-15 Cambios en el flujo sanguíneo uterino y la cantidad de oxígeno en sangre venosa del útero durante el embarazo. (Modificada con autorización de Keele CA, Neil E: *Samson Wright's Applied Physiology*, 12th ed. Oxford University Press; 1971.)

CIRCULACIÓN FETAL

En la figura 33-17 se presenta un diagrama de la organización de la circulación en el feto; 55% del gasto cardiaco fetal pasa por la placenta. Se cree que la sangre de la vena umbilical en los seres humanos tiene una saturación de oxígeno de 80%, comparada con 98% de la saturación en la circulación arterial del adulto. El conducto venoso **(fig. 33-18)** desvía parte de esta sangre directamente a la vena cava inferior; el resto se mezcla con la sangre portal del feto. La sangre venosa portal y sistémica de este solo presenta una saturación de 26%, y la saturación de la sangre mixta en la vena cava inferior se aproxima a 67%. La mayor parte de la sangre que ingresa al corazón por la vena cava inferior se desvía de manera directa a la aurícula izquierda a través del agujero oval permeable. Casi toda la sangre de la vena cava superior entra en el ventrículo derecho y se expulsa hacia la arteria pulmonar. La resistencia de los pulmones colapsados es alta y la presión de la arteria pulmonar es varios milímetros de mercurio más alta comparada con la de la aorta; por esto, la mayor parte de la sangre de la arteria pulmonar pasa por el **conducto arterioso** hacia la aorta. De esta manera, la sangre relativamente insaturada del ventrículo derecho se dirige al tronco y la parte inferior del cuerpo fetal, mientras la cabeza recibe la sangre mejor oxigenada del ventrículo izquierdo. Desde la aorta, una porción de la sangre se bombea a las arterias umbilicales y de regreso a la placenta. La saturación de oxígeno de la sangre en la parte inferior de la aorta y las arterias umbilicales del feto es cercana a 60%.

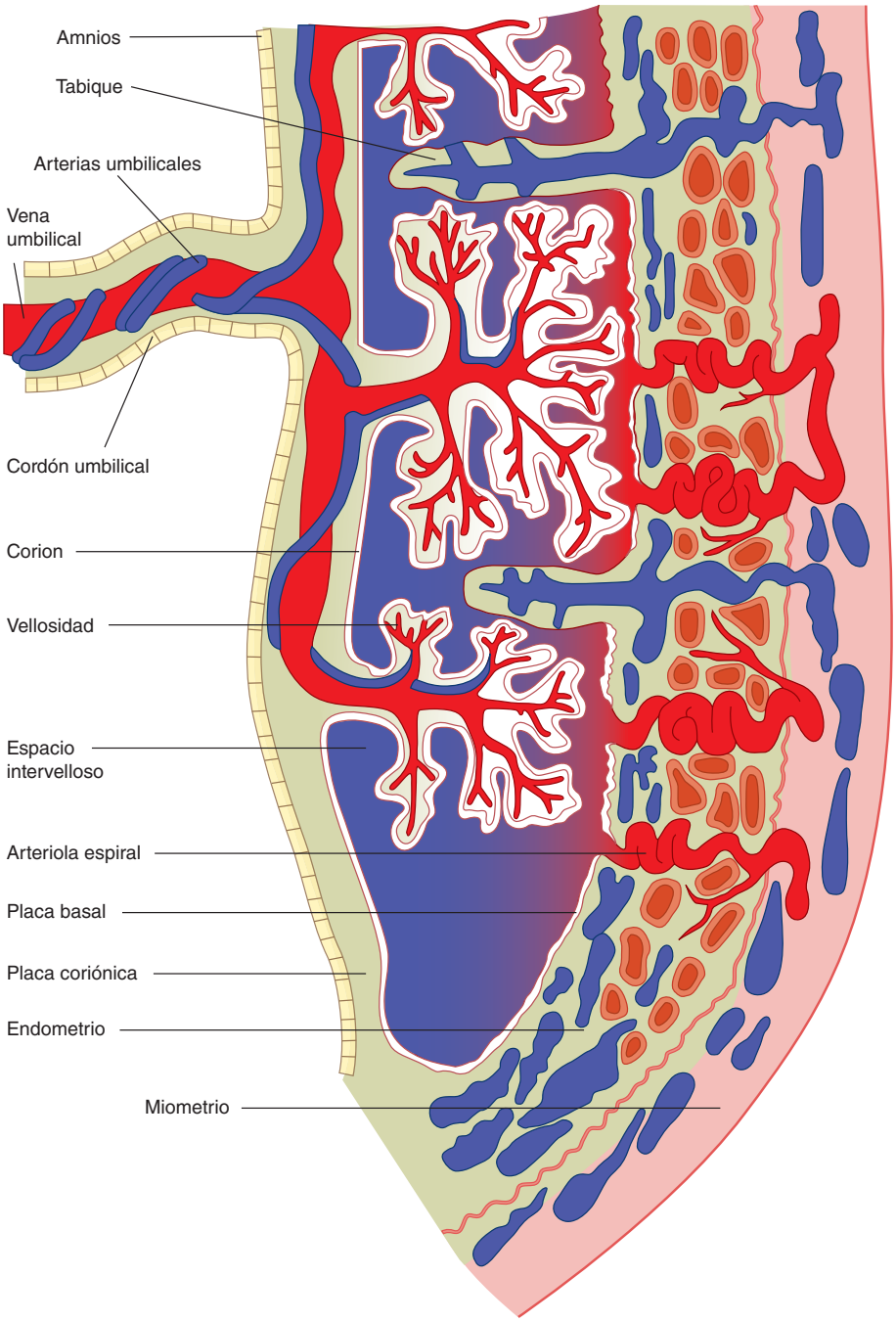


FIGURA 33-16 Diagrama de un corte a través de la placenta humana que muestra la forma en que las vellosidades fetales se proyectan en los senos maternos. (©Elsevier, Inc. Netterimages.com.)

RESPIRACIÓN FETAL

Los tejidos de los mamíferos fetales y neonatos muestran una resistencia notable, pero poco comprendida, a la hipoxia. Sin embargo, la saturación de oxígeno en la sangre materna placentaria es tan baja que el feto podría sufrir daño hipóxico si los eritrocitos fetales no tuvieran una mayor afinidad por el oxígeno que los eritrocitos del adulto **(fig. 33-19)**. Los eritrocitos fetales contienen hemoglobina fetal (hemoglobina F), en tanto las células del adulto poseen hemoglobina de adulto (hemoglobina A). La causa de la diferencia en la afinidad por el oxígeno entre ambas radica en que la hemoglobina F se une con 2,3-difosfoglicerato con menor eficacia comparada con la hemoglobina A. El descenso en la afinidad por el oxígeno causado por la unión con 2,3-difosfoglicerato se describe en el capítulo 31.

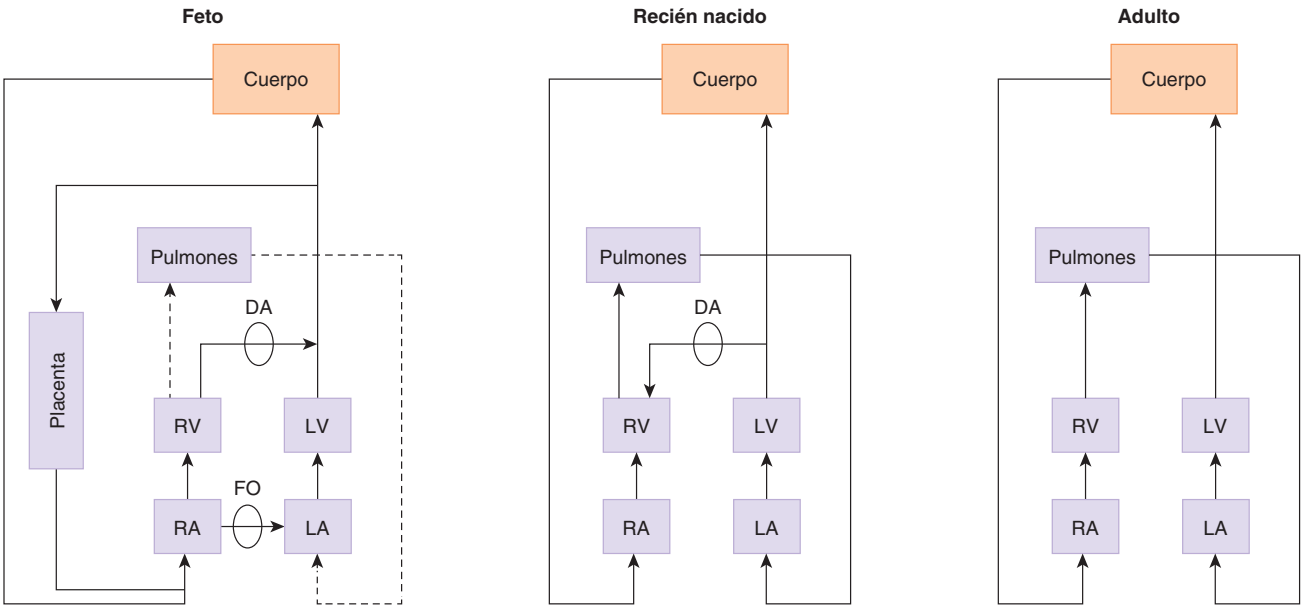


FIGURA 33-17 **Diagrama de la circulación en el feto, el recién nacido y el adulto.** DA, conducto arterioso; FO, agujero oval; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho. Obsérvese que la circulación al hígado del feto no se incluyó en el diagrama, en aras de la esquematización. (Véase fig. 33-18.)

CAMBIOS EN LA CIRCULACIÓN FETAL Y LA RESPIRACIÓN AL NACER

A causa del conducto arterioso persistente y el agujero oval permeable (fig. 33-18), las cavidades izquierda y derecha del corazón bombean en paralelo en el feto y no en serie como ocurre en el adulto. En el recién nacido la circulación cambia de un sistema en paralelo a otro en serie, y del intercambio gaseoso placentario al de tipo pulmonar. El fenómeno anterior se completa en gran medida en término de minutos de ocurrir el nacimiento, aunque es posible que los cambios en su totalidad se completen después de muchas horas. El elemento esencial que desencadena los cambios es la disminución de la resistencia vascular pulmonar cuando los pulmones se llenan por primera vez con gas. La resistencia mencionada disminuye a menos de 20% de la cifra que tenía el feto en útero, después de que se expanden los pulmones con las primeras respiraciones.

No se conoce en detalle el estímulo gracias al cual el bebé comienza a respirar después de nacido. En un parto normal no hay datos de que la hipoxia intervenga de manera importante, y es posible que entre los elementos de desencadenamiento más importantes estén la exposición repentina a la luz, los sonidos, el aire frío y otros estímulos táctiles. El oxígeno es un vasodilatador potente del árbol vascular pulmonar y opera a través de la generación de óxido nítrico (NO). La elevada tensión de oxígeno arterial y la bradicinina liberada por los pulmones durante la inflación inicial son elementos vasoconstrictores de las arterias umbilicales y del conducto arterioso. La sangre que vuelve a los pulmones eleva la tensión de la aurícula izquierda, y cierra el agujero oval al presionar la válvula que lo obtura contra el tabique interauricular. El conducto arterioso se contrae y tal fenómeno, junto con la disminución de la resistencia vascular pulmonar, hace que gran parte del flujo de salida del ventrículo derecho pase por los pulmones. El conducto arterioso se cierra de manera funcional en término de horas del nacimiento y el cierre anatómico permanente se logra en las siguientes 24 a 48 h a causa del engrosamiento extenso de la íntima. Además, hay concentraciones altas de vasodilatadores en el conducto *in utero*, sobre todo prostaglandina $F_{2\alpha}$, y la síntesis de estas prostaglandinas se bloquea a causa de la inhibición de la ciclooxigenasa al nacer. En muchos lactantes prematuros, el conducto no se cierra de forma espontánea, pero puede inducirse el cierre con infusión de fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa. También es posible que el óxido nítrico participe en la preservación de la permeabilidad ductal en estas circunstancias.

Una vez establecida la respiración pulmonar, la sangre fuertemente oxigenada que contiene la bradicinina liberada por pulmones alcanza las arterias umbilicales y comienza su constricción. Esta última se intensifica también por el estímulo del frío y la manipulación del cordón umbilical, y las arterias alcanzan la constricción total en término de 3 a 5 min después del nacimiento. El flujo venoso persiste como consecuencia de la mayor tensión placentaria dentro del útero contraído y la tensión intratorácica negativa por acción de los intentos respiratorios del neonato (en los comienzos, –30 a –50 mmHg). En un lapso de 5 min, cesa el flujo por el cordón umbilical y subsiste un poco de sangre dentro de la placenta. Esta redistribución de la sangre dentro de la distribución fetoplacentaria después de nacido el bebé recibe el nombre de "transfusión placentaria".

Por último, en la circulación fetal, el gasto ventricular derecho es un poco mayor que el izquierdo, situación factible gracias al sistema impelente en paralelo (bomba) y los cortocircuitos. Después del nacimiento el sistema en serie necesita que el gasto ventricular sea igual en ambos lados para que se cierren los cortocircuitos.

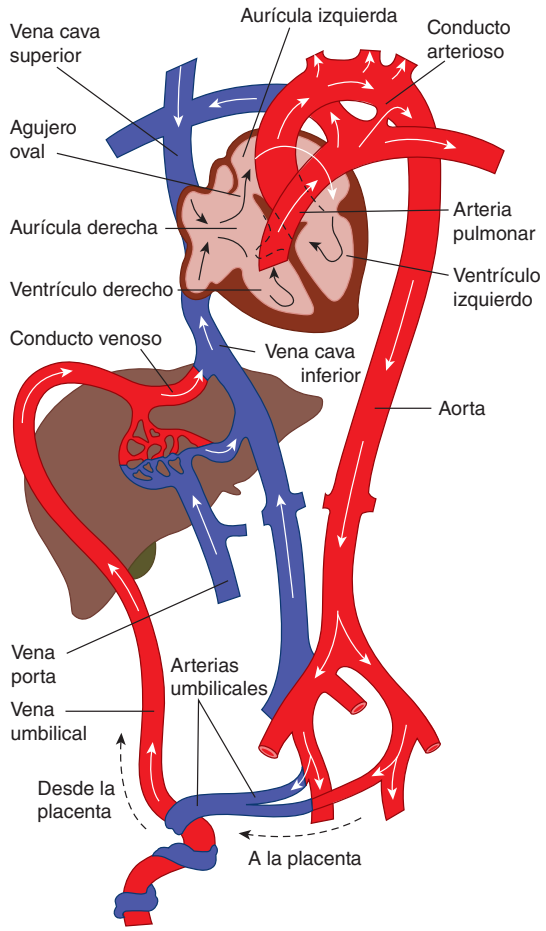


FIGURA 33-18 Circulación en el feto. La mayor parte de la sangre oxigenada que llega al corazón a través de la vena umbilical y la vena cava inferior se desvía por el agujero oval y se bombea por la aorta a la cabeza, mientras la sangre desoxigenada que regresa por la vena cava superior se bombea por la arteria pulmonar y el conducto arterioso a los pies y las arterias umbilicales.

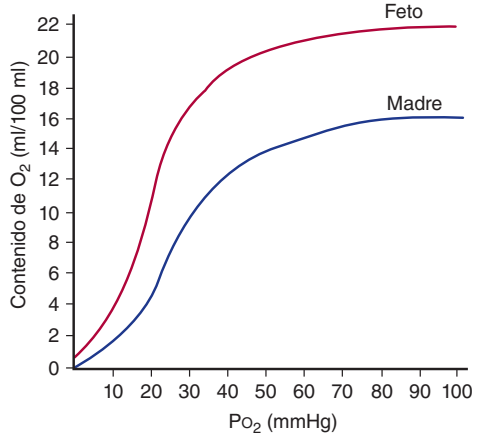


FIGURA 33-19 Curvas de disociación de la hemoglobina en la sangre materna y fetal humana.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El LCR se produce sobre todo en el plexo coroideo del cerebro, en parte por mecanismos de transporte activo en las células epiteliales coroideas. El líquido se reabsorbe en la corriente sanguínea para conservar la presión adecuada en presencia de la producción continua.
- La penetración de las sustancias circulantes al cerebro está estrictamente controlada. El agua, el dióxido de carbono y el oxígeno cruzan de manera libre. Otras sustancias (como la glucosa) requieren mecanismos de transporte específicos, mientras la entrada de macromoléculas es insignificante. La eficacia de la barrera hematoencefálica para impedir la entrada de xenobióticos está sostenida por la salida activa mediada por la glucoproteína P.
- La circulación coronaria aporta oxígeno al miocardio contráctil. Los productos metabólicos y las señales nerviosas inducen vasodilatación según se necesite para el requerimiento de oxígeno. La obstrucción de las arterias coronarias puede producir lesión irreversible del tejido cardiaco.
- El control del flujo sanguíneo cutáneo es una faceta clave en la regulación de la temperatura y es sostenido por derivaciones en varios niveles mediante anastomosis arteriovenosas. La hipoxia, los reflejos axónicos y las señales simpáticas constituyen factores determinantes para el flujo por la vasculatura cutánea.
- La circulación fetal participa con el aporte de oxígeno y nutrientes al feto en crecimiento, a través de la placenta que se une al feto por el cordón umbilical y a la circulación materna por vasos sanguíneos que emergen de la pared uterina para además eliminar productos de desecho. Las características anatómicas únicas de la circulación fetal, así como las propiedades bioquímicas de la hemoglobina fetal sirven para asegurar el suministro adecuado de oxígeno, sobre todo a la cabeza. Al nacer, el agujero oval y el conducto arterioso se cierran; por ello, los pulmones neonatales sirven ya como sitio para el intercambio de oxígeno.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. ¿En cuál de los siguientes vasos se encuentra normalmente la PO_2 más baja?
   A. Arteria materna
   B. Vena uterina materna
   C. Vena femoral materna
   D. Arteria umbilical
   E. Vena umbilical.
2. La diferencia de presión entre el corazón y la aorta es menor en:
   A. el ventrículo izquierdo durante la sístole
   B. el ventrículo izquierdo durante la diástole
   C. el ventrículo derecho durante la sístole
   D. el ventrículo derecho durante la diástole
   E. la aurícula izquierda durante la sístole.
3. Es probable que la inyección de activador hístico del plasminógeno (t-PA) sea más provechosa:
   A. después de al menos un año de recuperación no complicada luego de la oclusión de una arteria coronaria
   B. después de al menos dos meses de reposo y recuperación ulterior de la oclusión de una arteria coronaria

C. durante la segunda semana después de la oclusión de una arteria coronaria
D. en el curso del segundo día luego de la oclusión de una arteria coronaria
E. durante la segunda hora posterior a la oclusión de una arteria coronaria.

4. ¿Cuáles de los siguientes órganos tiene el mayor flujo sanguíneo por 100 g de tejido?
   A. Cerebro
   B. Miocardio
   C. Piel
   D. Hígado
   E. Riñones.
5. ¿Cuál de los siguientes *no* dilata las arteriolas de la piel?
   A. Aumento de temperatura corporal
   B. Adrenalina
   C. Bradicinina
   D. Sustancia P
   E. Vasopresina.
6. Un lactante del género masculino llega al hospital por presentar crisis convulsivas. Durante la valoración, se descubre que la temperatura corporal y la glucosa plasmática son normales, pero la glucosa del LCR es de 12 mg/100 ml (normal, 65 mg/100 ml). Una posible explicación de este trastorno es:
   A. activación constitutiva del transportador de glucosa 3 en las neuronas
   B. deficiencia de transportador de glucosa dependiente de sodio 1 en los astrocitos
   C. deficiencia del transportador de glucosa 5 en los capilares cerebrales
   D. deficiencia del transportador de glucosa 1 55K en los capilares cerebrales
   E. deficiencia del transportador de glucosa 1 45K en la microglia.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Begley DJ, Bradbury MW, Kreater J (editors): *The Blood-Brain Barrier and Drug Delivery to the CNS*. Marcel Dekker, 2000.

Birmingham K (editor): The heart. Nature 2002;415:197.

Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev 2008;88:1009.

Hamel E: Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. J Appl Physiol 2006;100:1059.

Hutchon DJR: Early versus delayed cord clamping at birth; in and in health. Fetal Maternal Med Rev 2013 doi: 10.1017.

Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, *et al.* Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. Cerebrospinal Fluid Res 2008;5:10.

Rudolf AM: Congenital cardiovascular malformations and the fetal circulation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010;95:F132.

Ward JPT: Oxygen sensing in context. Biochim Biophys Acta 2008;1777:1.

SECCIÓN VI

Fisiología de la respiración

La principal función del pulmón es la respiración, que comprende la captación de O_2 y eliminación de CO_2 del organismo en su totalidad. En reposo un ser humano normal respira 12 a 15 veces por minuto y con cada respiración, se movilizan en promedio, 500 ml de aire, la cifra se transforma en 6 a 8 L de aire inspirado y espirado en ese lapso. Una vez que el aire llega a planos profundos del pulmón y concretamente a los alveolos, la difusión simple permite que el oxígeno se incorpore a la sangre de los capilares pulmonares y que entre bióxido de carbono en los alveolos, sitio del cual se expulsa en la espiración. Con un cálculo sencillo, cada minuto se incorporan al cuerpo 250 ml de oxígeno y son excretados 200 ml de bióxido de carbono. Además del O_2 que entra en el aparato respiratorio, el aire inspirado también tiene muy diversas sustancias, como partículas que es necesario filtrar en la mejor forma, eliminar o realizar ambas funciones, para conservar el buen funcionamiento pulmonar. Por último, a pesar de que cada persona tiene algún grado de control en la respiración, gran parte de la función minuto a minuto que incluye los ajustes finos necesarios para la función apropiada de los pulmones, no dependen del control voluntario. En esta sección se revisan los conceptos básicos en que se fundamentan los aspectos importantes del control y el resultado de la respiración, asimismo se destacan algunas funciones importantes en la fisiología del aparato respiratorio.

El aparato respiratorio se encuentra en contacto con el entorno externo por medio de la porción alta de las vías respiratorias que conduce a estructuras tubulares antes de llegar a las zonas de intercambio gaseoso (los alveolos). La función de los pulmones es facilitada por diversas características anatómicas que permiten su distensión y retracción, con lo que se logra el desplazamiento de gases al resto del cuerpo y de él, de vuelta al medio exterior. Entre los elementos que intervienen en tales funciones están la pared torácica; los músculos de la respiración (que aumentan y disminuyen el volumen de la cavidad torácica); las áreas cerebrales que controlan los músculos; y las vías y nervios que unen el cerebro con los músculos. Por último, los pulmones, a través de la sangre oxigenada y el bióxido de carbono que por ella retorna, permiten el desplazamiento de gases a otros órganos y tejidos corporales. En el primer capítulo de esta sección se revisa la estructura anatómica y celular del aparato respiratorio y se explora la forma en que en su complejidad contribuye a las funciones de la respiración. La revisión también plantea la necesidad de mediciones básicas que definan y permitan la distensión y retracción pulmonares y algunas de las funciones extrarrespiratorias que son esenciales para la función satisfactoria de los pulmones.

Los comentarios incluyen después una revisión general de la función primaria del aparato respiratorio que es la captación de O_2 del entorno externo y su suministro a los tejidos, y también la extracción simultánea de CO_2 de los tejidos y su expulsión a dicho entorno. En los comentarios, se explora la importancia decisiva del pH en el intercambio de gases y la capacidad del pulmón para contribuir a la regulación del equilibrio ácido básico de la sangre. Se utilizan mejor los comentarios de las respuestas respiratorias a las alteraciones de las concentraciones de oxígeno y bióxido de carbono, causadas por cambios ambientales, fisiológicos o de ambos tipos, para entender mejor el control global de la captación coordinada de O_2 y la excreción de CO_2.

La regulación de la respiración es un fenómeno muy complejo y además de incluir las descargas repetitivas de neuronas que activan y controlan los movimientos musculares que distienden y contraen los pulmones, también comprende una serie de asas de retroalimentación que intensifican/disminuyen la retracción según el contenido de gases de la sangre. El capítulo final de esta sección inicia con una revisión de algunos de los factores fundamentales que intervienen en la regulación de la respiración, como se comentó. Se exponen ejemplos específicos de anomalías respiratorias comunes y la forma en que se vinculan con alteraciones en la regulación de la respiración, para conocer mejor las asas de retroalimentación complejas que intervienen en la regulación de la respiración.

Los pulmones son órganos complejos y son muchas las unidades funcionales que pueden mostrar deterioro; en consecuencia, hay una lista grande de enfermedades que alteran sus funciones. Dichos trastornos incluyen infecciones comunes (y poco comunes) de las vías respiratorias, asma, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, cáncer de pulmón y otras más. Nunca se insistirá demasiado en la pesada carga que impone a la salud el conjunto heterogéneo de tales trastornos. Si se utiliza EPOC como ejemplo, en Estados Unidos los cálculos conservadores indican que más de 12 millones de adultos tienen tal trastorno. La EPOC ocupa el cuarto lugar como causa de muerte (y su frecuencia va en aumento), y es un factor que contribuye a un número igual de fallecimientos que no dependen de ella. A pesar de que las estrategias terapéuticas de EPOC que en gran medida se basan en los esfuerzos incesantes de investigación y conocimientos más amplios, que han contribuido a la mejoría en el estilo de vida, aún no se cuenta con elementos para erradicar las causas principales. Los conocimientos incesantes y cada vez más amplios de la fisiología de la respiración y la función pulmonar (y también la disfunción) genera oportunidades para plantear nuevas estrategias para el tratamiento de EPOC y varías neumopatías más.

Introducción a la estructura y la mecánica pulmonar

CAPÍTULO 34

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las vías por las cuales pasa aire del exterior a los alveolos y las células que revisten cada una de tales estructuras.
- Describir los principales músculos que intervienen en la respiración y su participación.
- Definir los índices básicos de volumen pulmonar y señalar valores aproximados de cada uno en un adulto normal.
- Definir la distensibilidad pulmonar y la resistencia de vías respiratorias.
- Comparar las circulaciones pulmonar y general, y describir algunas de las principales diferencias entre ambas.
- Describir las funciones básicas de defensa y metabólicas de los pulmones.
- Definir la presión parcial y calcular la que corresponde a cada uno de los gases importantes en la atmósfera al nivel del mar.

INTRODUCCIÓN

La estructura del aparato respiratorio está adaptada en forma única y particular a su función primaria que es el transporte de gases al interior y fuera del cuerpo. Además, el aparato respiratorio contiene un gran volumen de tejido expuesto constantemente al entorno externo, con lo que surge la posibilidad de infecciones y lesiones. Por último, dicho aparato tiene en su interior sangre que fluye en un circuito propio y peculiar. Este capítulo comienza con los aspectos básicos de anatomía y de fisiología celular que contribuyen al aparato respiratorio y algunas de sus características propias. También comprende comentarios de la forma en que la estructura anatómica se vincula con la mecánica básica de la respiración, además aporta algunos datos de la fisiología extrarrespiratoria del aparato pulmonar.

ANATOMÍA DE LOS PULMONES

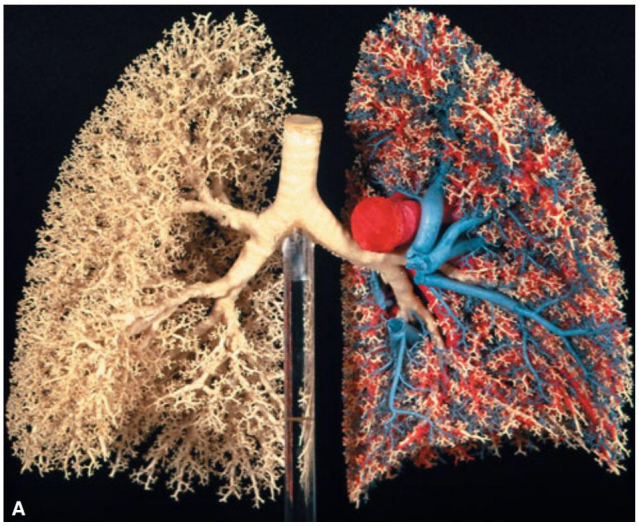
REGIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

El aparato respiratorio puede subdividirse en tres regiones interconectadas, de acuerdo al flujo por ellas: las **vías respiratorias altas**; las **vías conductoras;** y las **vías terminales o alveolos** (conocidos también como **parénquima pulmonar** o **tejido acinar**). Las vías respiratorias altas comprenden el sistema de entrada que son la nariz y la cavidad nasal y la boca, que desembocan en la faringe. La laringe va de la zona inferior de la faringe para integrar las vías respiratorias altas. La nariz es el punto primario por el cual entra el aire inspirado; por esa razón, el epitelio de la mucosa que reviste las vías nasofaríngeas está expuesto a la máxima concentración de alérgenos inhalados, sustancias tóxicas, y partículas. Con tal dato en mente es fácil entender que además del olfato, la nariz y las vías respiratorias altas desempeñan dos funciones cruciales más en el transporte de aire que son: 1) filtrar grandes partículas para impedir que lleguen a las vías conductoras y los alveolos y 2) calentar y humidificar el aire conforme se interna en el organismo. Las partículas que son > 30-50 μm de diámetro no son inspiradas por la nariz, en tanto que las que tienen 5-10 μm pasan por la nasofaringe y llegan a la zona conductora. Muchas de estas últimas se depositan en las membranas mucosas de la nariz y la faringe. Por el impulso que las inducen, no "siguen" la corriente de aire, en su trayectoria curva hasta los pulmones, y llegan a las **amígdalas** y **adenoides** o muy cerca de ellas, que son cúmulos importantes de tejido linfoide inmunológicamente activo que están en la retrofaringe.

VÍAS CONDUCTORAS

Estas comienzan en la tráquea y se ramifican de forma dicotómica para ampliar enormemente el área de superficie de los pulmones. Las primeras 16 divisiones de vías forman la zona conductora de pulmones, que transporta gases desde la zona superior, descrita en párrafos anteriores **(fig. 34-1)** y también de regreso a las mismas. Las ramas las componen bronquios, bronquiolos y bronquiolos terminales. La zona de conducción posee innumerables células especializadas que tienen otras funciones además de servir como conducto del aire al parénquima pulmonar **(fig. 34-2)**. El epitelio de la mucosa está sobre una fina membrana basal y más abajo de ella, está la lámina propia. Se conoce a tal conjunto como la "mucosa de vías respiratorias". Debajo del epitelio están células de músculo liso, y en forma similar, el tejido conjunto de recubrimiento tiene "intercalado" cartílago que predomina más bien en las zonas de las vías conductoras de mayor calibre. El epitelio es seudoestratificado y contiene varios tipos de células que incluyen las ciliadas y secretoras (como las caliciformes y los acinos glandulares) que aportan componentes básicos para la inmunidad innata de las vías respiratorias, y células basales que actúan como células progenitoras durante lesiones. Conforme las vías conductoras cambian su estructura y llegan a los bronquiolos terminales y transicionales, también se modifica la estructura histológica de las vías de conducción. En el epitelio de los bronquiolos y bronquiolos terminales no se detectan glándula secretoras; el músculo liso tiene una participación y actividad más notables, y en gran medida no se identifica cartílago, en el tejido subyacente. Una fracción importante del epitelio de las últimas zonas de la vía conductora lo componen células claras que son células de epitelio cúbico no ciliadas que secretan marcadores importantes para la defensa inmunitaria y pueden actuar como elementos progenitores después de lesión.

Las células epiteliales en la vía de conducción secretan moléculas diversas que participan en la defensa del pulmón. Dichas células en la zona mencionada generan inmunoglobulinas secretoras (IgA), colectinas (incluidas las proteínas tensoactivas (SP-A y SP-D), las defensinas y otros péptidos y proteasas, y especies de oxígeno y de nitrógeno reactivas. Tales secreciones actúan de manera directa como antimicrobianos para que las vías respiratorias no sean afectadas por infecciones. Las células epiteliales de las vías respiratorias también secretan quimocinas y citocinas que reclutan a las células inmunitarias tradicionales y otras células efectoras inmunitarias, en el sitio de las infecciones. Las partículas de menor tamaño que llegan desde la zona superior de las vías respiratorias y que tienen 2-5 µm de diámetro, por lo común quedan en las paredes de los bronquios en la zona en que el flujo de aire se lentifica a su paso por conductos de menor calibre. De ese modo, dichas partículas desencadenan la constricción bronquial y la tos refleja. Como otra posibilidad, pueden ser expulsadas de los pulmones por la "escalera mucociliar". El epitelio de las vías respiratorias desde el tercio anterior de la nariz hasta el comienzo de los bronquiolos respiratorios es de tipo ciliado (fig. 34-2). Los cilios están bañados por líquido periciliar, y en él oscilan de manera típica con ritmo de 10 a 15 herzios. En la zona más alta de la capa periciliar y los cilios en movimiento está una capa de moco que es una mezcla compleja de proteínas y polisacáridos secretados por células, glándulas o ambas estructuras especializadas, en la vía de conducción; la combinación anterior permite el atrapamiento de partículas extrañas (en el moco) y su transporte hasta expulsarlas de las vías respiratorias (impulsadas por el latido



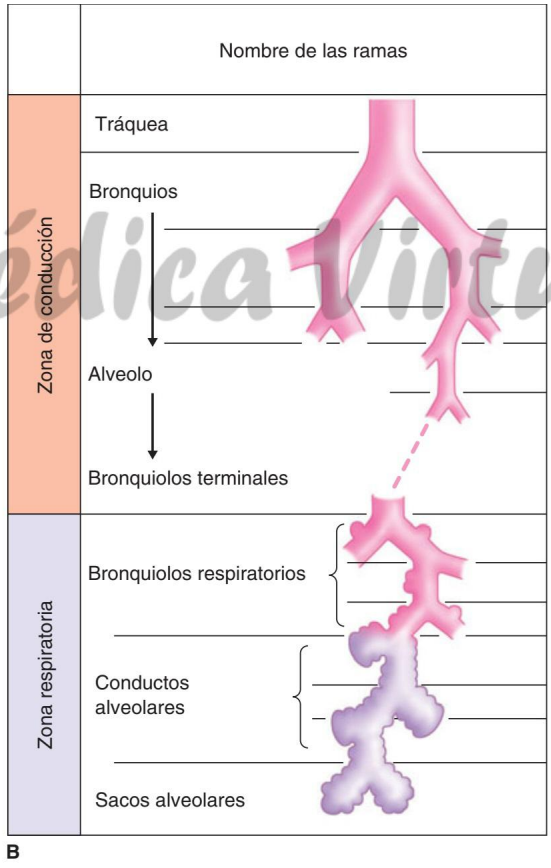


FIGURA 34-1 Zonas de conducción y respiratorias en las vías respiratorias. A) Molde de resina de las vías respiratorias de humanos en las que se advierte la ramificación dicotómica que comienza en la tráquea. Se destacan las arterias pulmonares agregadas (rojo) y las venas (azul), en el pulmón izquierdo. **B**) La disposición ramificada de las vías respiratorias se muestra esquemáticamente, con identificación de regiones individuales de los dos tipos de zonas mencionadas. (Reproducido con autorización de Fishman AP; *Fishman´s Pulmonary Disease and Disorders*. 4th ed. New York, NY; McGraw-Hill Medical, 2008).

Biblioteca Médica Virtual

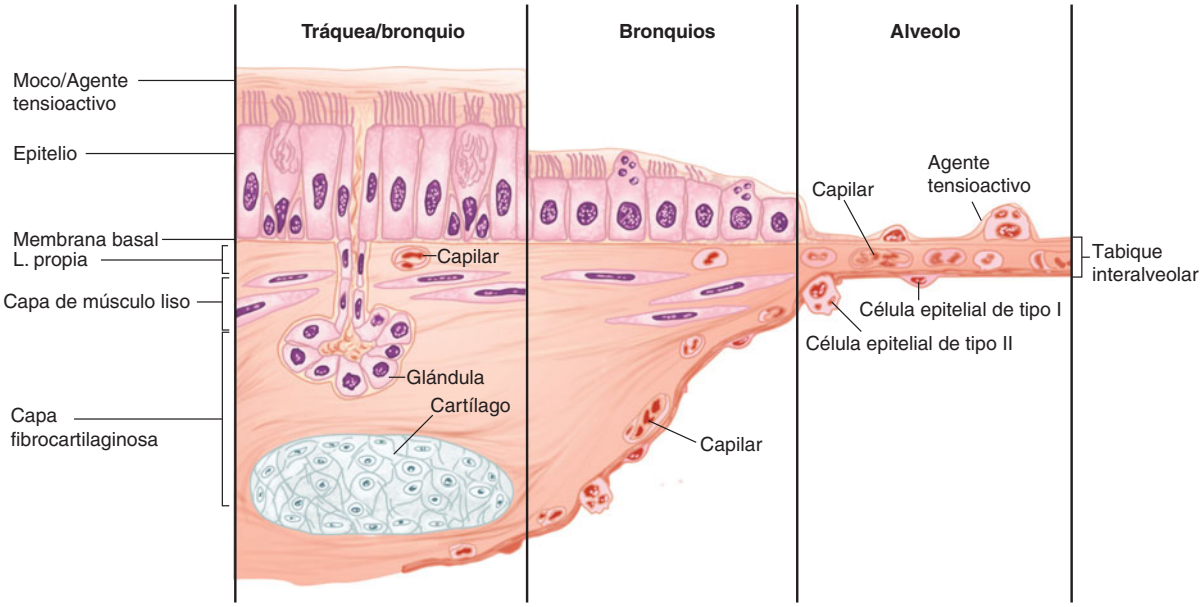


FIGURA 34-2 Transición celular desde la zona conductora hasta el alveolo. Las transiciones epiteliales van de la capa seudoestratificada con glándulas submucosas, pasan por el epitelio cuboide y llegan hasta el epitelio plano escamoso. También se producen cambios con la transición en el tejido mesenquimatoso basal y la estructura capilar. (Adaptado con autorización de Fishman AP: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2008.)

ciliar). El mecanismo ciliar puede desplazar partículas y eliminarlas de los pulmones con una velocidad mínima de 16 mm/min. Cuando hay deficiencia de la motilidad ciliar como ocurre en los fumadores o como consecuencia de otras situaciones ambientales o deficiencias genéticas, prácticamente no se produce el transporte de moco, situación que puede originar sinusitis crónica, infecciones pulmonares repetitivas y bronquiectasias. Algunas de las manifestaciones anteriores se manifiestan en la fibrosis quística **(recuadro clínico 34-1)**.

Las paredes de los bronquios y los bronquiolos reciben fibras del sistema nervioso autónomo. Las neuronas en las vías respiratorias captan estímulos mecánicos o la presencia de sustancias indeseables en las vías mencionadas como polvos inhalados, aire frío, gases nocivos y humo de cigarrillos. Estas neuronas envían señales a los centros respiratorios para que se contraigan los músculos de la respiración e inicien los reflejos de estornudo o tos. Los receptores se adaptan rápidamente si son estimulados de manera continua, hasta limitar el estornudo y la tos en situaciones normales. Los receptores β_2 median la broncodilatación; también incrementan la producción de secreciones bronquiales (p. ej., moco), en tanto que los receptores adrenérgicos α_1 inhiben las secreciones.

VÍAS RESPIRATORIA A NIVEL ALVEOLAR

Entre la tráquea y los alveolos las vías se dividen 23 veces. Las últimas siete generaciones forman las zonas transicional y respiratoria en donde se produce el intercambio gaseoso y están compuestas de bronquiolos transicionales y respiratorios, conductos alveolares y alveolos (fig. 34-1). Las divisiones múltiples mencionadas incrementan enormemente el área transversal total de las vías respiratorias y va de 2.5 cm^2 en la tráquea, a 11 800 cm^2 en los alveolos. Como consecuencia, la velocidad de flujo en las vías de menor calibre disminuye a cifras muy bajas. La transición desde la región conductora hasta la respiratoria, que termina en los alveolos, también incluye modificaciones en las disposiciones y arquitectura celulares (fig. 34-2 y **fig. 34-3**). Los seres humanos tienen 300 millones de alveolos y el área total de las paredes alveolares en contacto con los capilares en los dos pulmones se acerca a 70 m^2.

Los alveolos están revestidos de dos tipos de células epiteliales. Las **células de tipo I** son células planas con grandes extensiones citoplásmicas; son las células primarias de revestimiento de los alveolos y cubren, en promedio, 95% de la superficie epitelial de estos últimos. Las **células de tipo II (neumocitos granulosos)** son más gruesos y contienen innumerables cuerpos de inclusión laminares. Estas últimas células abarcan solo 5% del área de superficie, pero representan, en promedio, 60% de las células epiteliales en los alveolos. Las células de tipo II son importantes en la reparación alveolar y también en otras funciones celulares. Una función fundamental de las células mencionadas es la producción del agente tensioactivo (fig. 34-3D). Las células mencionadas también forman los **cuerpos lamelares** (laminares) típicos que son organelos con membrana que contienen espirales de fosfolípidos, y son secretados en el interior de los alveolos por exocitosis. Los tubos de lípido llamado **mielina tubular** se forman a partir de los cuerpos extruidos y la mielina tubular a su vez forma una capa de fosfolípidos. Estos últimos, después de ser secretados en la sustancia tensoactiva recubren los alveolos con una disposición en que sus colas hidrófobas de ácidos grasos "migran" al interior del alveolo; la capa de agentes tensoactivos interviene de manera importante en la conservación de la estructura alveolar al disminuir la tensión superficial (véase adelante). Esta última es inversamente proporcional a la concentración de agente tensioactivo por unidad de

RECUADRO CLÍNICO 34-1

Fibrosis quística

En personas de raza blanca la fibrosis quística es uno de los trastornos genéticos más comunes: más de 3% de la población estadounidense es portadora de este trastorno recesivo autosómico.

El gen anormal en la fibrosis quística está situado en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica el **regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator***), un conducto regulado por cloruro situado en la membrana apical de diversos epitelios de secreción y absorción. El número de mutaciones identificadas en el gen *CFTR* que ocasiona la fibrosis quística es grande (>1 000), y en la actualidad se han agrupado las mutaciones en cinco clases (I-V) con base en su función celular. Las mutaciones de clase I no permiten la síntesis de la proteína; las de clase II incluyen defectos en el "procesamiento" de la proteína; las de clase III bloquean la regulación por el conducto; los de clase IV muestran alteraciones de la conductancia en el canal iónico; las de clase V muestran menor síntesis de la proteína. La intensidad del defecto varía con la clase y con la mutación individual. La mutación más frecuente que causa fibrosis quística es la pérdida del residuo fenilalanínico en posición del aminoácido 508 de la proteína (ΔF508), mutación de clase II que limita la cantidad de proteína que llega a la membrana plasmática.

Una de las consecuencias de la fibrosis quística es la aparición de infecciones pulmonares repetitivas, en particular por *Pseudomonas aeruginosa*, y finalmente la destrucción progresiva y letal de los pulmones. También queda suprimida la secreción de cloruro a través de la pared de las vías respiratorias. Cabría esperar también disminución de la resorción de Na^+ y en las glándulas sudoríparas. Sin embargo, en los pulmonares se intensifica de tal forma que salen de las vías respiratorias sodio y agua, y con ello quedan espesas y adherentes otras secreciones. Todo lo anterior disminuye la capa periciliar que inhibe la función del mecanismo mucociliar de eliminación y altera el entorno local para aminorar la eficacia de las secreciones antimicrobianas.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los tratamientos tradicionales de la fibrosis quística se ocupan de algunas de sus manifestaciones. Se utilizan la fisioterapia y los mucolíticos para fluidificar el moco espeso e inducir el libre tránsito de aire en los pulmones. Los antibióticos se emplean para evitar infecciones nuevas y controlar las crónicas. Los broncodilatadores y los antiinflamatorios se usan para expandir y "limpiar" las vías respiratorias. Las enzimas pancreáticas y los complementos nutritivos se usan para mejorar la absorción de nutrientes e inducir el aumento de peso. Ante la mutación "unigénica" de la enfermedad, se ha explorado con minuciosidad la genoterapia, pero no se han obtenido buenos resultados. En fecha reciente se han planteado y estudiado en investigaciones clínicas fármacos que actúan en los defectos moleculares y son muy promisorios para mejorar los tratamientos.

área. Las moléculas tensoactivas se desplazan conforme los alveolos se ensanchan durante la inspiración y se intensifica la tensión superficial, en tanto que tal separación disminuye cuando se desplazan a distancias más cercanas y se juntan durante la espiración. Algunos de los complejos de proteína-líquido en los agentes tensoactivos son captados por endocitosis en las células alveolares de tipo II, y reciclados.

Los alveolos se encuentran rodeados de capilares pulmonares. En muchas áreas, el aire y la sangre están separados solamente por el epitelio alveolar y el endotelio capilar, de tal forma que la distancia promedio es de 0.5 μm (fig. 34-3). Los alveolos también contienen otras células especializadas que incluyen los macrófagos alveolares pulmonares (PAM o AM), linfocitos, plasmacitos, células neuroendocrinas y células cebadas. PAM (*pulmonary alveolar macrophages*), son componentes importantes del sistema de defensa pulmonar. A semejanza de otros macrófagos, dichas células provienen originalmente de la médula ósea. Muestran fagocitosis activa e ingieren partículas pequeñas que "evadieron" la "escalera mucociliar" y llegaron a los alveolos. También "procesan" los antígenos inhalados, para ser objeto de ataque inmunitario, y secretan sustancias que atraen a los granulocitos a los pulmones y también otras que estimulan la formación de granulocitos y monocitos en la médula ósea. La función de PAM también puede mostrar deterioro cuando las células ingieren grandes cantidades de sustancias en el humo de cigarrillos u otros irritantes, y pueden liberar productos lisosómicos en el espacio extracelular, que causan inflamación.

MÚSCULOS DE LA RESPIRACIÓN

Los pulmones se encuentran dentro de la cavidad torácica, limitada por la caja costal y la columna vertebral. Ambos órganos están rodeados por músculos diversos que contribuyen a la respiración (fig. 34-4). El desplazamiento del diafragma genera 75% de los cambios del volumen intratorácico durante la inspiración tranquila. Este músculo, fijado a toda la abertura inferior de la caja torácica, describe una curva sobre el hígado y se mueve hacia abajo a semejanza de un pistón, cuando se contrae. La distancia de su movimiento varía de 1.5 cm incluso a 7 cm con la inspiración profunda.

El diafragma tiene tres segmentos: la porción costal, compuesta de fibras musculares fijadas a las costillas alrededor del estrecho inferior de la caja torácica; la porción crural (relativo al músculo), compuesta de fibras fijadas a los ligamentos a lo largo de las vértebras; y el tendón central, en el que se insertan las fibras costales y crurales. El tendón central también es la parte inferior del pericardio. Las fibras crurales pasan en uno u otro lado del esófago y lo comprime cuando se contraen. Las porciones costal y crural reciben fibras de partes diferentes del nervio frénico y se pueden contraer de manera separada. Por ejemplo, en el vómito y el eructo la presión intraabdominal aumenta al contraerse las fibras costales, pero las fibras crurales permanecen relajadas, lo que permite que el material pase del estómago al esófago y tal vez al exterior.

Los otros **músculos inspiratorios** importantes son los **intercostales externos** que siguen un trayecto descendente oblicuo y

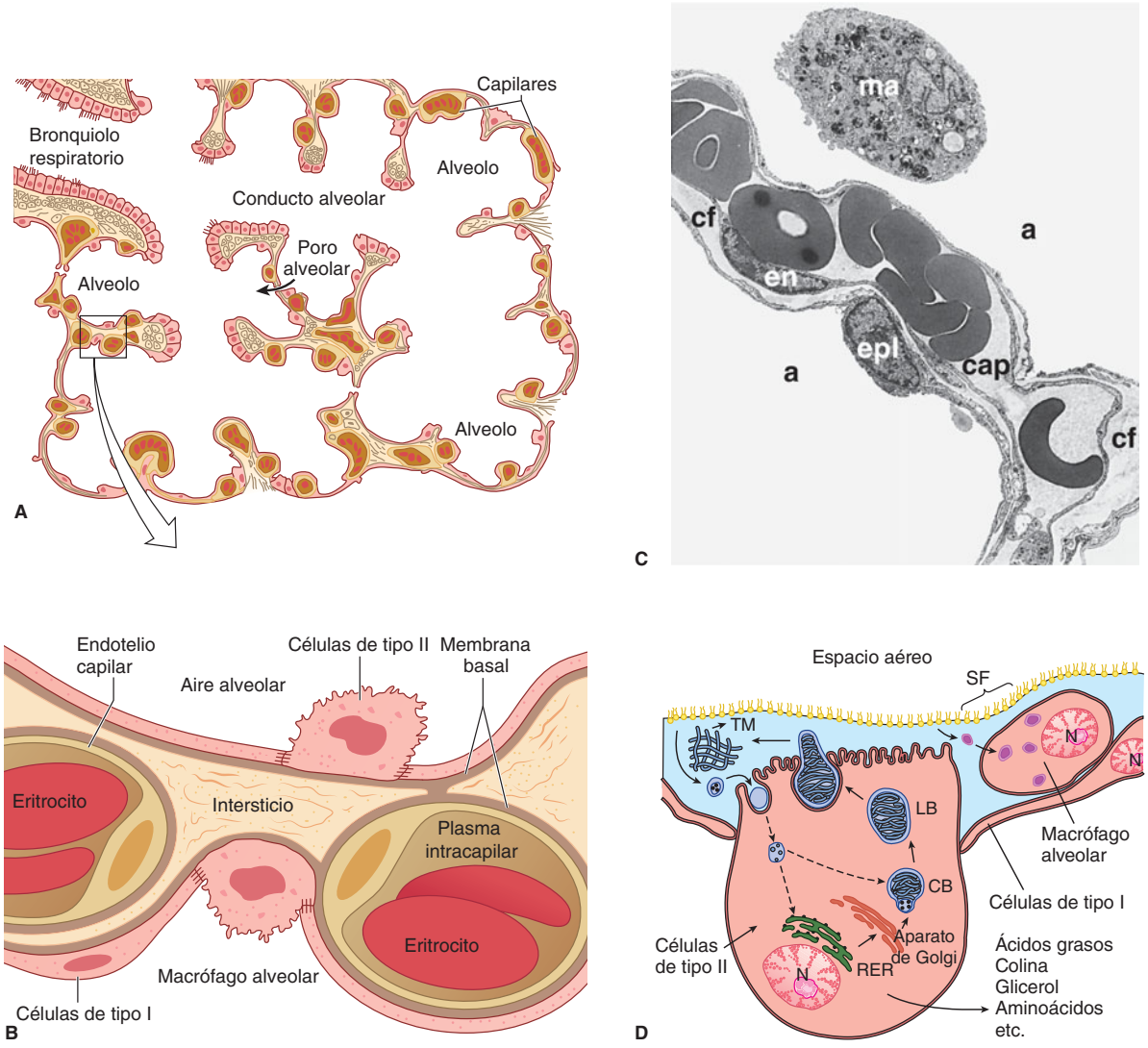


FIGURA 34-3 **Células importantes en el alveolo del adulto humano. A)** En todos los cortes transversales de la zona respiratoria se identifica la relación entre los capilares y el epitelio respiratorio. En este esquema se han señalado solo cuatro de los 18 alveolos. **B)** Amplificación de la zona delimitada en (A) en que se identifica la relación íntima entre los capilares, el intersticio y el epitelio alveolar. **C)** Micrografía electrónica en que se muestra el área típica presentada en (B). El capilar pulmonar (cap) en el tabique contiene plasma con eritrocitos. Se destaca la íntima aposición de las membranas endotelial y del epitelio pulmonar, separadas en algunos sitios por algunas fibras adicionales de tejido conjuntivo (cf); en, núcleo de la célula endotelial; epl, núcleo de la célula epitelial alveolar de tipo I; a, espacio alveolar; ma, macrófago alveolar. **D)** Formación y metabolismo del agente tensioactivo en la célula de tipo II. Los cuerpos laminares (LB) se forman en las células del epitelio alveolar de tipo II y son secretados por exocitosis al líquido que reviste los alveolos. El material liberado del cuerpo laminar es transformado en mielina tubular (TM), y esta última es el punto de origen de la capa superficial de fosfolípidos (SF). El agente tensioactivo es captado por endocitosis por los macrófagos alveolares y las células epiteliales de tipo II. N, núcleo; RER, retículo endoplásmico rugoso; CB, cuerpo compuesto. **(A)** Reproducido con autorización de: Greep RO, Weiss L:Histology, 3rd ed New York, NY: McGraw-Hill Medical, 1973; **(B)** Adaptado con autorización de Gong H, Drage CW: The Respiratory System, a core curriculum, Norwalk, CT: Appleton Century-Crofts , 1982; **(C)** Reproducido con autorización de Burri PA: Development and Growth of The Human Lung. En: *Handbook of Physiology*, section 3, *The Respiratory System*. Fishman AP, Fisher AB. (Editors). American Physiological Society, 1985; y **D)** Reproducido con autorización de Wright JR: Metabolism and turnover of lung surfactant. Am Rev Respir Aug: 136(2) 426-444,1987.

hacia adelante, de costilla a costilla. Las costillas actúan como pivote, como si fueran articuladas en bisagra en el dorso, de tal forma que cuando las intercostales internas se contraen, elevan las costillas inferiores, impulso que desplaza al esternón hacia afuera y agranda el diámetro anteroposterior del tórax. También aumenta el diámetro transverso, aunque en menor grado. El diafragma o los músculos intercostales externos solos conservan la ventilación adecuada en el sujeto en reposo. La sección de la médula espinal por arriba del tercer segmento cervical es letal y es infructuosa la respiración artificial, pero si la sección se hace por debajo del quinto segmento cervical se puede emprender tal medida, porque quedan intactos los nervios frénicos que se distribuyen en el diafragma; estos nervios

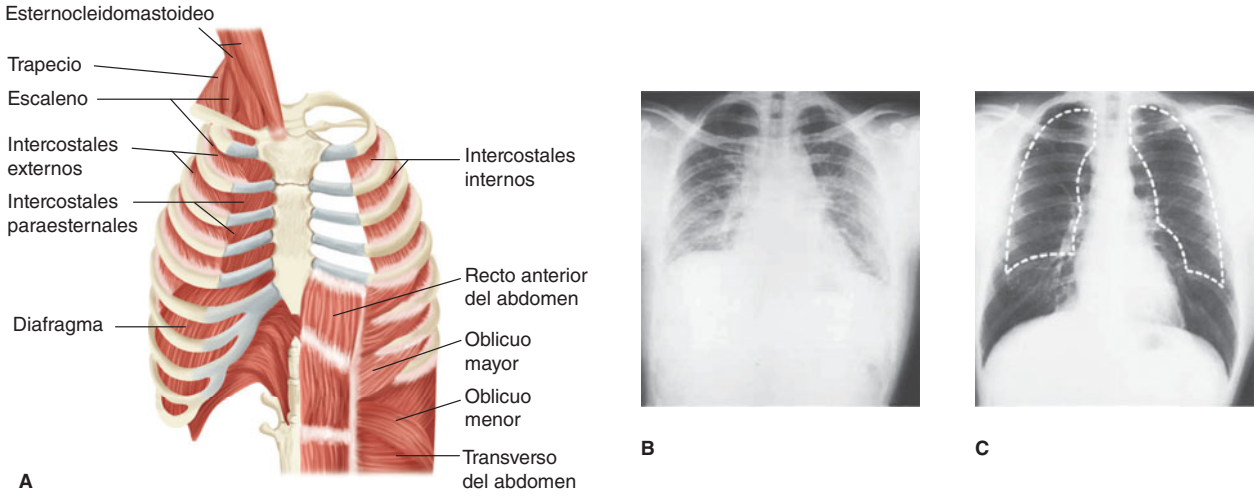


FIGURA 34-4 Músculos y movimiento en la respiración. A) Esquema de los músculos de la respiración que rodean la caja torácica. El diafragma y los intercostales desempeñan una función importante en la respiración. **B)** y **C)** Radiografías del tórax en la espiración total (B) y en la inspiración plena (C). La línea blanca de guiones en C es el perfil de los pulmones en espiración completa. Obsérvese la diferencia en el volumen intratorácico. **(A)** Reproducido con autorización de Fishman AP: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. New, York, NY: McGraw-Hill Medical, 2008; **(B, C)** Reproducido con autorización de Comroe JH Jr: *Physiology of Respiration*, 2nd ed. Year Book, 1975.

provienen del tercero a quinto segmentos cervicales. En cambio, individuos con parálisis de ambos nervios frénicos, pero con inervación intacta de sus músculos intercostales, muestran "dificultad" moderada de la respiración, pero es suficiente para conservar la vida. El escaleno y el esternocleidomastoideo en el cuello son músculos inspiratorios accesorios que elevan la caja torácica durante la respiración profunda fatigosa.

Cuando los **músculos espiratorios** se contraen disminuye el volumen intratorácico y aparece espiración forzada. Los intercostales internos poseen dicha acción, porque tienen un trayecto oblicuo descendente y retrógrado de una costilla a otra, y en consecuencia, tiran de la caja costal hacia abajo cuando se contraen. Las contracciones de los músculos de la pared anterior del abdomen también intervienen en la espiración al desplazar la caja torácica hacia abajo y adentro y al incrementar la presión intraabdominal, que impulsa el diafragma hacia arriba.

Para que el aire penetre en las vías conductoras debe pasar a través de la **glotis,** que es la zona que incluye y está entre una y la otra de las cuerdas vocales, en el interior de la laringe. Los músculos abductores en la laringe se contraen tempranamente en la inspiración lo cual separa las cuerdas vocales y abre la glotis. Durante la deglución o las arcadas (reflejo nauseoso), la contracción refleja de los músculos aductores cierra la glotis e impide que alimentos, líquidos o el vómito sean broncoaspirados y llevados a los pulmones. En sujetos inconscientes o anestesiados el cierre de la glotis puede ser incompleto y a veces el material de vómito penetra en la tráquea y causa una reacción inflamatoria en los pulmones (**neumonía por broncoaspiración**).

PLEURA PULMONAR

La **cavidad pleural** actúa como una zona con líquido lubricante que permite los movimientos pulmonares dentro de la cavidad torácica (fig. 34-5A). La pleura tiene dos capas que contribuyen a su cavidad: la **pleura parietal** y la **pleura visceral**. La primera es una membrana que recubre la cavidad torácica que contiene los pulmones. La segunda es una membrana que reviste la superficie pulmonar. El líquido pleural (15 a 20 ml) forma una capa fina entre las membranas mencionadas e impide la fricción entre ellas durante la inspiración y la espiración.

El pulmón por sí mismo contiene un espacio libre de gran magnitud, en promedio 80% es aire. Aunque esto maximiza el área de superficie para el intercambio de gases también obliga a que cuente con una red de apoyo extensa que conserve la forma y función pulmonar. El **tejido conjuntivo** dentro de la pleura visceral posee tres capas que son útiles para "apoyar" el pulmón. Las fibras elásticas que están junto al mesotelio recubren eficazmente los tres lóbulos del pulmón derecho y los dos lóbulos del pulmón izquierdo (fig. 34-5B). Una capa profunda de fibras finas que sigue el contorno de los alveolos brinda apoyo a los sacos aéreos individuales. Entre las dos capas separadas hay tejido conjuntivo, en el cual están intercaladas células individuales para apoyo, conservación y función de los pulmones.

Sangre y linfa en los pulmones

La **circulación pulmonar** y la **circulación bronquial** contribuyen a la corriente sanguínea del pulmón. En la primera (fig. 34-6) prácticamente toda la sangre corporal pasa por la arteria pulmonar y de ahí a la red de capilares de la víscera, en donde es oxigenada y devuelta a la aurícula izquierda, por las venas pulmonares. Las arterias pulmonares se ramifican estrictamente en sentido paralelo a los bronquios, hasta los bronquiolos respiratorios. Sin embargo, las venas pulmonares están "espaciadas" entre los bronquios, en su vía de regreso al corazón. La circulación bronquial, separada y de menor volumen, incluye las arterias bronquiales que nacen de las arterias sistémicas; forman capilares que vacían su contenido en las venas bronquiales o establecen anastomosis con los capilares o venas pulmonares. Las venas

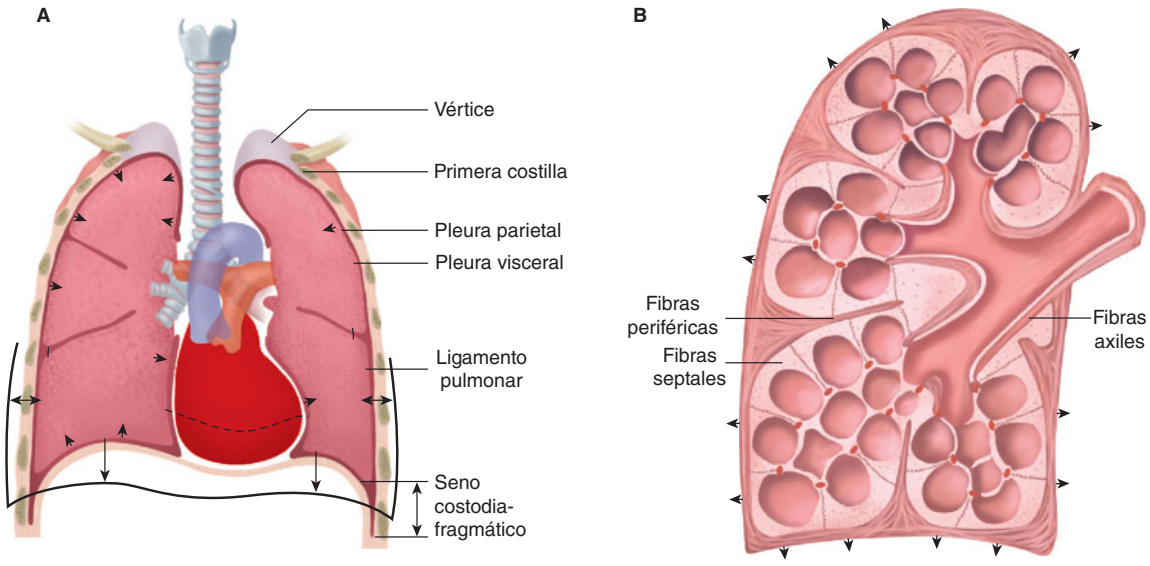


FIGURA 34-5 **Espacio pleural y fibras conjuntivas. A)** Esquema frontal del pulmón dentro de la caja costal. Se identifican la pleura parietal y visceral y los plegamientos pleurales alrededor de los lóbulos pulmonares, que incluyen el espacio pleural. **B)** El esquema destaca los haces de fibras conjuntivas del pulmón. Se observan las fibras axiles a lo largo de las vías respiratorias, las fibras periféricas en la pleura y las fibras septales. (Adaptado con autorización de Fishman AP: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2008.)

bronquiales vacían su contenido en la vena ácigos. La circulación bronquial aporta nutrientes a la tráquea hasta los bronquiolos terminales y también los suministra a la pleura y ganglios linfáticos hiliares. Hay que destacar que los conductos linfáticos son más abundantes en los pulmones que en cualquier otro órgano. Los ganglios linfáticos están dispuestos en el árbol bronquial y llegan a los bronquios que tienen casi 5 mm de diámetro. El tamaño de los ganglios linfáticos varía de 1 mm en la periferia bronquial a 10 mm en el trayecto de la tráquea. Dichos ganglios están conectados por vasos linfáticos y permiten el flujo unidireccional de linfa hasta las venas subclavias.

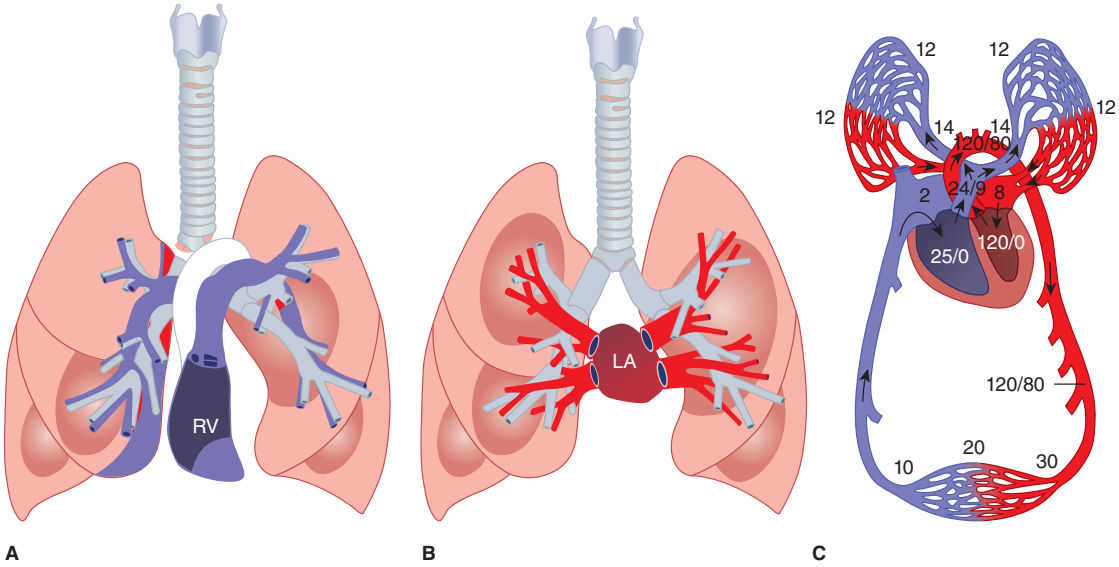


FIGURA 34-6 **Circulación pulmonar. A)** Esquema de la relación de las principales ramas de las arterias pulmonares con el árbol bronquial. **B)** Esquema de las venas pulmonares en relación con el árbol bronquial. **C)** Áreas representativas del flujo sanguíneo marcadas con la presión arterial correspondiente (mmHg). En los esquemas anteriores el color azul representa la sangre desoxigenada y el rojo la oxigenada. El desplazamiento de la sangre desoxigenada/oxigenada en C se produce conforme la sangre atraviesa los capilares que rodean alveolos individuales y no es tan repentino como se muestra en el esquema. LA, aurícula izquierda; RV, ventrículo derecho. (En el caso de **A** y **B** reproducido con autorización de *Fishman, AP Fishman´s Pulmonary Diseases and Disorders* 4th ed. New York, NY, McGraw-Hill, Medical: 2008; **(C)** Con autorización de Comroe JH, Jr: *¨Physiology of Respiration* 2th ed. Year Book, 1974.)

MECÁNICA DE LA RESPIRACIÓN

INSPIRACIÓN Y ESPIRACIÓN

Los pulmones y la pared torácica son estructuras elásticas. En circunstancias normales, entre ambas partes solo se detecta una fina capa de líquido (espacio intrapleural). Los pulmones se deslizan fácilmente sobre la pared del tórax, pero oponen resistencia al ser separados de ella en la misma forma que lo hacen dos placas de vidrio que se deslizan entre sí pero resisten la separación. La presión en el "espacio" entre los pulmones y la pared torácica (presión intrapleural) es subatmosférica (fig. 34-7). En el recién nacido, los pulmones se distienden cuando se expanden y al final de una espiración tranquila, la tendencia que muestran a "retraerse" desde la pared del tórax es equilibrada por la tendencia contraria de la pared del tórax, también a retraerse. Si se abre la pared torácica se colapsan los pulmones y en caso de que estos pierdan su elasticidad el tórax se expande y asume la forma de "tonel".

La inspiración es un fenómeno activo. La contracción de los músculos que participan en ella hace que aumente el volumen intratorácico. La presión intrapleural en la base de los pulmones que en circunstancias normales es de casi 2.5 mmHg (en relación con la presión atmosférica) en el comienzo de la inspiración, disminuye a −6 mmHg, en promedio. Los pulmones son "arrastrados" a una posición más expandida. La presión en el interior de las vías respiratorias se torna levemente negativa y fluye aire al interior de los pulmones.

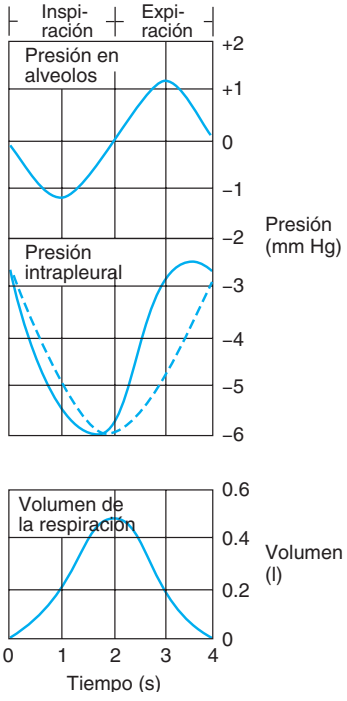


FIGURA 34-7 Presiones en los alveolos y el espacio pleural en relación con la presión atmosférica durante la inspiración y la espiración. La línea de guiones señala lo que la presión intrapleural sería en caso de que no actuara la resistencia de vías respiratorias y de tejidos; la curva continua está "desviada" a la izquierda por acción de la resistencia. Se expresa gráficamente con fin comparativo el volumen respiratorio durante la inspiración/espiración.

Al final de la inspiración la retracción pulmonar comienza a devolver al tórax a la posición de espiración, en la cual las presiones de retracción de los pulmones y la pared del tórax se equilibran (véase adelante). La presión en las vías respiratorias se torna levemente positiva y así sale aire de los pulmones. La espiración durante la respiración tranquila tiene carácter pasivo en cuanto a que no se contrae músculo alguno que disminuye el volumen intratorácico. Sin embargo, en la porción inicial de la espiración aparece una moderada contracción de los músculos inspiratorios, misma que ejerce una acción de "frenado" en las fuerzas de retracción y lentifica la espiración. Los esfuerzos inspiratorios potentes disminuyen la presión intrapleural a cifras incluso de −30 mmHg y así producen grados correspondientemente mayores de inflación pulmonar. Al intensificarse la ventilación también aumenta la magnitud de la desinflación pulmonar, por la contracción activa de los músculos que intervienen en la espiración y que disminuyen el volumen intratorácico.

CUANTIFICACIÓN DE LOS FENÓMENOS RESPIRATORIOS

Los espirómetros actuales permiten la medición directa del gas inspirado y espirado. Los volúmenes de gases varían con la temperatura y la presión (tensión) y también varía la cantidad de vapor de agua en ellos; por ambas situaciones, tales dispositivos en cuestión tienen la capacidad de corregir las mediciones respiratorias que abarcan el volumen que corresponde a un conjunto conocido de situaciones corrientes. Es importante destacar que las mediciones precisas dependen notoriamente de la capacidad del técnico de instar de manera apropiada al paciente para que utilice de manera plena el aparato. Las técnicas actuales de análisis de gases permiten las mediciones rápidas y fiables de la composición de mezclas gaseosas y el contenido gaseoso de lípidos corporales. Por ejemplo, los electrodos de O_2 y CO_2, sondas pequeñas sensibles a O_2 o CO_2, se introducen en la vía respiratoria o en un vaso sanguíneo protegidos y se registran de manera continua Po_2 y Pco_2. La valoración a largo plazo de la oxigenación se realiza por métodos no penetrantes con un oxímetro de pulsos que se coloca fácilmente en la yema de un dedo o el lóbulo de la oreja.

Volúmenes y capacidades pulmonares

La cuantificación importante de la función pulmonar se logra por medio del desplazamiento del volumen de aire durante la inspiración, la espiración o ambas funciones. Las capacidades pulmonares denotan las subdivisiones que contienen dos o más volúmenes. En la figura 34-8 se señalan los volúmenes y capacidades registrados en un espirómetro en una persona sana. La espirometría diagnóstica se utiliza para valorar la función pulmonar de los pacientes, para compararlas con la población normal o con cifras previas obtenidas del mismo paciente. La cantidad de aire que penetra los pulmones con cada inspiración (o la que sale con cada espiración) durante la respiración tranquila recibe el nombre de **volumen circulante** o de final de la espiración (TV, *tidal volumen*). Las cifras típicas de TV están en el orden de 500 a 750 ml. El aire inspirado con el esfuerzo inspiratorio máximo, y que rebasa TV, es el **volumen de reserva inspiratorio** (IRV, *inspiratory reserve volumen*; típicamente casi 2 L) y el aire que queda en los pulmones después de un esfuerzo inspiratorio máximo

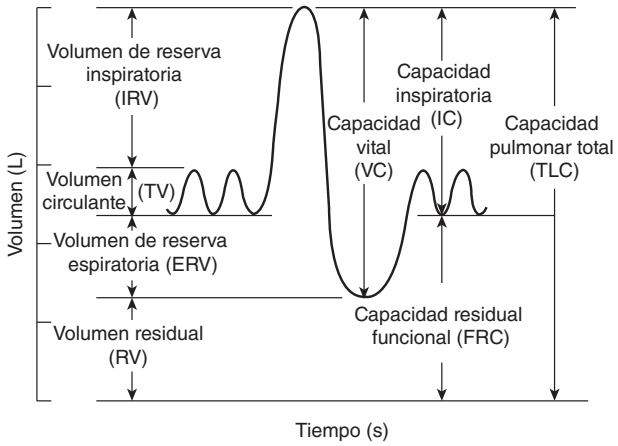


FIGURA 34-8 Mediciones de volúmenes pulmonares y capacidades. Los volúmenes respiratorios se registraron con espirómetro y las capacidades pulmonares se obtuvieron de registros volumétricos. Consúltese el texto en cuanto a definiciones. (Reproducido con autorización de Fishman AP: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2008.)

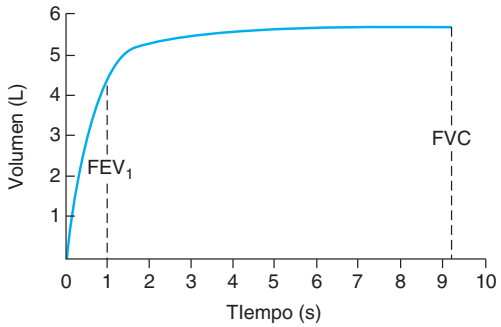


FIGURA 34-9 Volumen de gas espirado por un adulto normal durante una espiración forzada en que se muestran FEV_1 y la capacidad vital forzada (FVC). Es posible calcular con los datos de la gráfica el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) con la proporción FVC (FEV_1/FVC) (4 l/5 l = 80%). (Reproducido con autorización de Crapo RO: Pulmonary-function testing. N Engl J Med 1994; July 7;331(1):25-30.)

es el **volumen residual** (**ERV**, ***residual volumen***; en promedio 1.3 L). Cuando se juntan los cuatro componentes anteriores, el resultado es la **capacidad pulmonar total** (alrededor de 5 L). Esta última puede dividirse en capacidades alternativas, que son útiles para definir a los pulmones funcionantes. El término **capacidad pulmonar vital** (en promedio, 3.5 L), expresa la cantidad máxima de aire espirado de un pulmón totalmente inflado o el nivel inspiratorio máximo (representa TV + IRV + ERV). La **capacidad inspiratoria** (aproximadamente 2.5 L), es la cantidad máxima de aire inspirado desde el final de la espiración (IRV + TV). La **capacidad residual funcional** (**FRC**, ***functional residual capacity***; casi 2.5 L) es el volumen de aire que permanece en los pulmones después de espirar en una respiración normal (RV + ERV).

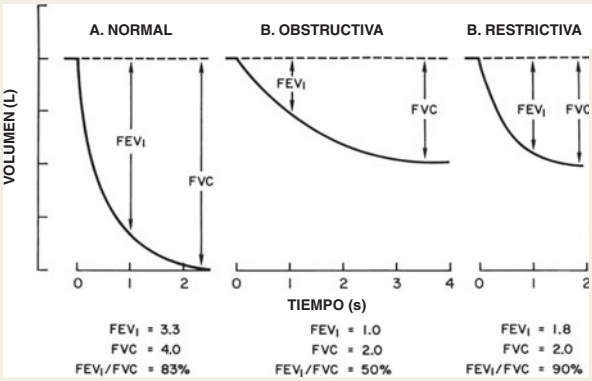
Se han utilizados mediciones dinámicas de los volúmenes y capacidades pulmonares para conocer la disfunción pulmonar. La **capacidad vital forzada** (**FVC**, ***forced vital capacity***), que es la máxima cantidad de aire que se puede espirar después de un esfuerzo inspiratorio máximo, es medida a menudo en clínica en la forma de razón de la función pulmonar. Aporta información útil sobre la potencia de los músculos de la respiración y de otros aspectos de la función pulmonar. Se conoce como FEV_1 (volumen espiratorio forzado en un segundo; **fig. 34-9**) a la fracción de la capacidad vital espirada durante el primer segundo de una espiración forzada. La razón FEV_1/FVC (FEV_1/FVC) es un recurso útil para identificar algunos tipos de enfermedades de vías respiratorias **(recuadro clínico 34-2)**. Otras mediciones dinámicas comprenden el **volumen respiratorio por minuto (RMV) (*respiratory minute volume*)** y la **ventilación voluntaria máxima (MVV**, ***maximal voluntary ventilation***). Normalmente RMV es de casi 6 L (500 ml/respiración × 12 respiraciones/min). La **MVV** es el volumen máximo de gas que con un esfuerzo voluntario entra y sale de los pulmones durante un minuto. En forma típica, se mide en un periodo de 15 s y se extrapola al minuto; los valores normales varían de 140 a 180 L/min en el caso de varones adultos sanos. Los cambios en RMV y MVV en un paciente pueden denotar alguna disfunción pulmonar.

DISTENSIBILIDAD DE LOS PULMONES Y DE LA PARED TORÁCICA

La **distensibilidad** surge cuando un tejido tiende a recuperar su posición original después de que dejó de actuar en él una fuerza aplicada. Después de la inspiración durante la respiración tranquila (p. ej., un FRC), los pulmones tienden a colapsarse y la pared del tórax tiende a expandirse. La interacción entre las retracciones de los pulmones y la del tórax se demuestra en personas vivas por medio de un espirómetro que tiene una válvula poco después de la pieza bucal. Esta última contiene un dispositivo manométrico. Una vez que el sujeto inhala un volumen particular se cierra la válvula y con ello la vía respiratoria. En este punto se relajan los músculos de la respiración en tanto se registra la presión en las vías respiratorias. La técnica se repite después de inspirar o espirar activamente varios volúmenes. La curva de presión de vías respiratorias que se obtiene de este modo, al compararla gráficamente con el volumen es la llamada **curva de presión-volumen** del aparato respiratorio total (P_{TR} en la **fig. 34-10**). La presión es de cero en el volumen pulmonar, que corresponde al volumen de gas en los pulmones en **FRC (volumen de relajación)**. Como es posible advertir en la figura 34-10**,** esta presión de relajación es la suma del componente de presión levemente negativa que ofrece la pared del tórax (P_w) y la presión levemente positiva que proviene de los pulmones (P_L). P_{TR} es positiva cuando existen grandes volúmenes, y negativa cuando privan volúmenes menores. La **distensibilidad** del pulmón y la pared del tórax se mide en la vertiente oblicua de la curva P_{TR} o en la forma de cambio del volumen pulmonar por unidad de cambio de la presión de vías respiratorias ($\Delta V/\Delta P$). Normalmente se mide dentro de límites tensionales en que la curva de presión de relajación es la más "pronunciada" u oblicua y los valores normales son en promedio 0.2 L/cm de H_2O en el adulto sano. Sin embargo, la distensibilidad depende del volumen pulmonar y por ello varía. En un ejemplo extremo, la persona que tiene solo un pulmón tiene en promedio la mitad de ΔV, en lo que se refiere a una ΔP particular. La distensibilidad también es un poco mayor cuando se mide durante la desinflación que cuando se cuantifica en la inflación. En consecuencia, se obtienen más datos al examinar toda la curva de presión/volumen. La curva se desplaza hacia abajo y a la derecha (disminuye

RECUADRO CLÍNICO 34-2

Alteración del flujo de aire en enfermedades:



Volumen pulmonar representativo espirado en el transcurso del tiempo en pulmones normales y enfermos durante estudios de vías respiratorias. A) Sujeto sano. **B)** Paciente de enfermedad obstructiva. **C)** Paciente de enfermedad restrictiva. Obsérvense las diferencias de FEV_1, FVC y FEV_1/FVC en la mitad inferior de las figuras. FEV_1, volumen espiratorio forzado en 1 s; FVC, capacidad vital forzada. (Reproducido con autorización de Fishman AP; *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*, 4th ed. New York, NY. McGraw-Hill Medical, 2008).

Mediciones del flujo de aire en enfermedades obstructivas y restrictivas

En el ejemplo incluido en este recuadro, se plantea que en un sujeto sano, FVC es en promedio, de 4.0 L, y el FEV_1, en promedio 3.3 L. La razón FEV_1/FVC calculada es de casi 80%. Los individuos con enfermedades obstructivas o restrictivas pueden presentar disminución de FVC, en el orden de 2.0 L en el ejemplo de este caso. Sin embargo, la medición de FEV_1 tiende a variar en grado significativo de una y otra enfermedades. En los cuadros obstructivos los pacientes tienden a generar una curva inclinada lenta y constante en FVC, por lo cual FEV_1 es bajo, del orden de 1.0 L en el ejemplo. Sin embargo, en individuos con cuadros restrictivos el flujo de aire tiende a ser rápido en el comienzo y rápidamente se "nivela" para alcanzar FVC. FEV_1 resultante es mucho mayor, del orden de 1.8 L en este ejemplo, a pesar de que FVC es equivalente (compárense B y C en el diagrama). El cálculo rápido de la razón FEV_1/FVC en el caso de pacientes con enfermedad obstructiva (50%), en comparación con los que tienen enfermedad restrictiva (90%), expone las mediciones "definitorias" para valorar las dos enfermedades. Los trastornos obstructivos causan disminución extraordinaria en FVC y en FEV_1/FVC, en tanto que los restrictivos hacen que haya pérdida de FVC sin pérdida en FEV_1/FVC. Hay que destacar que los ejemplos incluidos son "ideales" y algunas entidades patológicas generan cifras "mixtas".

Enfermedad obstructiva-asma

El asma se caracteriza por sibilancias episódicas o crónicas, tos y una sensación de opresión torácica como consecuencia de la broncoconstricción. Muchos aspectos de la enfermedad no se conocen en detalle, pero en ella se advierten tres anormalidades de las vías respiratorias: la **obstrucción de vías respiratorias**, es parcialmente reversible (como mínimo); inflamación de dichas vías e hiperreactividad de las mismas a diversos estímulos. Se ha identificado un vínculo con la alergia y a menudo aumentan los niveles de IgE plasmáticos. Las proteínas liberadas por los eosinófilos en la reacción inflamatoria pueden dañar el epitelio de las vías comentadas y contribuir a la hiperreactividad. Los eosinófilos y las células cebadas liberan leucotrienos, lo cual agrava la broncoconstricción. Otras aminas, neuropéptidos, quimocinas e interleucinas actúan en el músculo liso de bronquios o generan inflamación y pudieran participar en el asma.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los receptores β_2 adrenérgicos median la broncodilatación y por tal razón, los agonistas β_2 adrenérgicos desde hace mucho han sido el elemento básico del tratamiento contra los ataques asmáticos leves o moderados. Los corticoesteroides inhalados y administrados por vía sistémica se utilizan incluso en casos poco intensos o moderados, para disminuir la inflamación; son muy eficaces pero sus efectos adversos pueden generar problemas. También han sido útiles en algunos casos los agentes que bloquean la síntesis de leucotrienos o sus receptores $CysLT_1$.

la distensibilidad) en caso de edema pulmonar y fibrosis intersticial pulmonar (fig. 34-11). La fibrosis pulmonar es una neumopatía restrictiva progresiva en que el pulmón se torna rígido con cicatrices. La curva se desplaza hacia arriba y a la izquierda (aumenta la distensibilidad) en el enfisema.

Resistencia de vías respiratorias

La resistencia de vías respiratorias se define como el cambio de presión (ΔP) de los alveolos a la boca, dividida entre el cambio en la velocidad de flujo ($\dot{V}$). Dada la estructura del árbol bronquial y con ello, la vía para el desplazamiento del aire que contribuye a su resistencia, es difícil aplicar fórmulas matemáticas de movimiento, a través del árbol bronquial. Sin embargo, las mediciones en que es posible comparar la presión alveolar y la intrapleural con la presión real (p. ej., fig. 34-7, conjunto medio) indican la contribución de la resistencia de las vías respiratorias. Esta aumenta de manera significativa conforme disminuye el volumen pulmonar. Asimismo, bronquios y bronquiolos contribuyen en grado importante a dicha resistencia. Por lo expuesto, la contracción del músculo liso que reviste las vías bronquiales hará que aumente la resistencia de las vías respiratorias, lo cual dificultará la respiración.

Participación del agente tensioactivo en la tensión superficial alveolar

Un factor importante que modifica la retracción de los pulmones es la tensión superficial de la capa de líquido que recubre los alveolos.

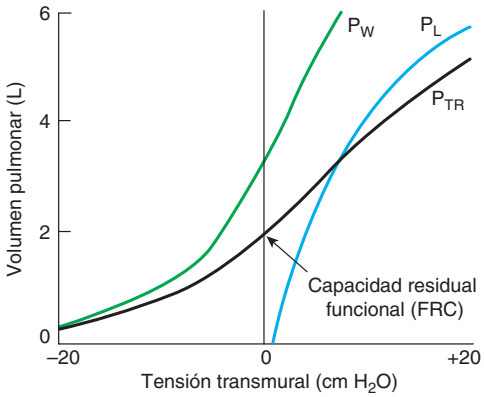


FIGURA 34-10 Curvas de presión/volumen en el pulmón. Las curvas de presión/volumen del aparato respiratorio total (P_{TR}, línea negra), los pulmones (P_L, línea azul) y el tórax (P_W, línea verde) han sido graficados y comparados con los volúmenes estándar correspondientes a la capacidad residual funcional y al volumen ventilatorio. La presión transmural es la presión intrapulmonar a la que se le ha restado la presión intrapleural en el caso de los pulmones; la presión intrapleural a la que se ha sustraído la presión barométrica en el caso de la pared del tórax, y la presión intrapulmonar, a la que se restó la presión barométrica en el caso del aparato respiratorio total. Con base en estas curvas es posible conocer el trabajo elástico total y el real que acompañan a la respiración. (Modificado con autorización de Mines AH: *Respiratory Physiology* 3rd ed. New York, NY: Raven Press; 1993.)

La magnitud de tal componente, según el nivel de los volúmenes pulmonares, se mide al extraer los pulmones del cuerpo de un animal de experimentación y distenderlos en forma alterna con solución salina y con aire, en tanto se mide la presión intrapulmonar. La solución salina aminora casi a cero la tensión superficial y por ello la curva de tensión/volumen obtenida con ella mide solo la elasticidad tisular (fig. 34-12), en tanto que la curva obtenida con el aire mide la elasticidad tisular y la tensión superficial. La diferencia entre las dos curvas es mucho menor cuando los volúmenes pulmonares son menores. Tales diferencias también son manifiestas en las curvas generadas durante la inflación y la desinflación; la diferencia ha sido llamada **histéresis** y como aspecto notable, no se encuentra presente en las curvas generadas con solución salina. El entorno alveolar y específicamente los factores secretados que ayudan a disminuir la tensión superficial y evitan que los alveolos se colapsen, contribuyen a dicho factor (histéresis).

La tensión superficial baja en el caso de que los alveolos sean pequeños depende de la presencia de **agente tensioactivo** en el líquido que los recubre. Este agente es una mezcla de dipalmiotilfosfatidilcolina (DPPC, *dipalmitoylphosphatidylcholine*), otros lípidos y proteínas. Si la tensión superficial no permanece en límites bajos cuando los alveolos disminuyen de tamaño durante la espiración, se colapsarán de acuerdo a la ley de Laplace. En las estructuras esféricas como el alveolo, la presión de distensión es igual a dos veces la presión dividida entre el radio (P = 2T/r); si T no disminuye conforme aminora r, la presión supera la presión de distensión. El agente tensioactivo también interviene para evitar el edema pulmonar; se ha calculado que si no estuviera presente, la tensión superficial no antagonizada dentro del alveolo generaría una fuerza de 20 mmHg que facilitaría el trasudado de líquido, de la sangre al interior de los alveolos.

La formación de la película de fosfolípido es facilitada en grado sumo por las proteínas en el agente tensioactivo; el material contiene cuatro proteínas peculiares: proteínas tensoactivas (SP)-A, SP-B, SP-C y SP-D. SP-A es una gran glucoproteína que dentro de su estructura tiene un dominio similar a colágeno. Desempeña múltiples funciones que incluyen regulación de la captación retroalimentaría del agente tensioactivo por las células del epitelio alveolar de tipo II que la secretan. SP-B y SP-C son proteínas de menor tamaño y constituyen los miembros proteínicos indispensables de la capa monomolecular del agente tensioactivo. A semejanza de SP-A, SP-D es una glucoproteína. No hay certeza de su función total, pero participa de manera importante en la organización de SP-B y SP-C en la capa de agente tensioactivo. SP-A y SP-D son miembros de la familia de las colectinas, proteínas que intervienen en la inmunidad

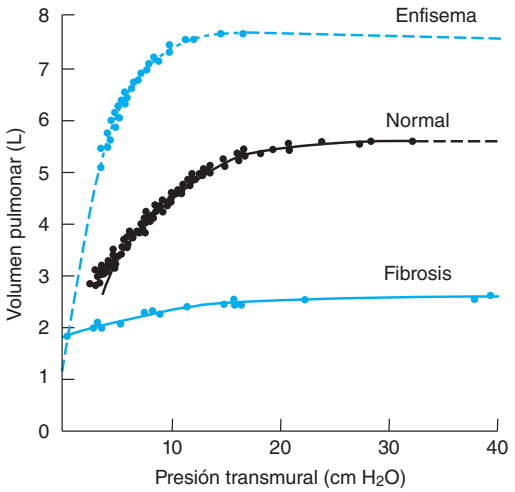


FIGURA 34-11 Curvas de presión/volumen espiratorias estáticas de los pulmones en personas normales y sujetos con enfisema y fibrosis pulmonar intensa. (Reproducido con autorización de Pride NB, Macklem PT: Lung mechanics in disease. En: *Handbook of Physiology* Section 3. *The Respiratory System* Vol III, parte 2. Fishman AP (editor), American Physiological Society, 1986.)

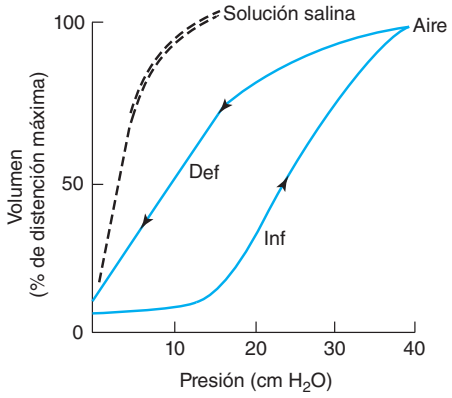


FIGURA 34-12 Curvas de presión/volumen en los pulmones de un gato después de extirparlos de su cuerpo. Solución salina: Pulmones inflados y desinflados con solución salina para disminuir la tensión superficial y así poder medir la elasticidad tisular. Aire: los pulmones inflados (inf) y desinflados (Def) con aire "generan" un índice de la elasticidad hística y la tensión superficial. (Reproducido con autorización de Morgan TE: Pulmonary surfactant. N Engl J Med 1971; May 27;284(21):1185-1193.)

RECUADRO CLÍNICO 34-3

Agente tensioactivo

El agente tensioactivo es importante en el recién nacido. El feto realiza movimientos respiratorios en el útero, pero sus pulmones están colapsados hasta que nace. Una vez que nació, el producto hace algunos movimientos inspiratorios potentes y los pulmones se expanden. El agente tensioactivo hace que los pulmones no se colapsen de nuevo. La deficiencia del agente es una causa importante del **síndrome de dificultad respiratoria del infante** (**IRDS**, ***infant respiratory distress síndrome***; conocido también como **enfermedad de las membranas hialinas**), cuadro pulmonar grave que aparece en pequeños que nacieron antes de que sea funcional el agente tensioactivo. La tensión superficial en los pulmones de los recién nacidos con tales características es grande y en muchas zonas hay colapso de los alveolos (**atelectasia**). Un factor más en IRDS es la retención de líquido en los pulmones. Durante la vida fetal las células epiteliales pulmonares secretan cloruro con el líquido. Al nacer, tales células cambian y absorben sodio, por medio de los canales epiteliales de dicho ion (ENaCs) y se absorbe líquido con el sodio. La inmadurez duradera de ENaCs contribuye a las anomalías en IRDS.

La producción excesiva/la disregulación de las proteínas tensoactivas culmina también en la dificultad respiratoria y es la causa de la proteinosis alveolar pulmonar (PAP, *pulmonary alveolar proteinosis*).

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de IRDS por lo común se realiza con agente tensioactivo como forma de reposición. Como dato interesante, la reposición del agente no ha generado buenos resultados en investigaciones clínicas de adultos que tienen la dificultad respiratoria causada por disfunción de dicho agente.

innata en las vías conductoras y también en los alveolos. En el recuadro clínico 34-3 se exponen algunos aspectos clínicos de los agentes tensoactivos.

TRABAJO DE LA RESPIRACIÓN

Los músculos respiratorios "trabajan" cuando distienden los tejidos elásticos de la pared del tórax y los pulmones (trabajo elástico; que en promedio es de 65% del trabajo total), para desplazar tejidos inelásticos (resistencia de viscosidad; 7% del total) y desplazar aire por las vías respiratorias (resistencia de vías respiratorias; 28% del total). La tensión multiplicada por el volumen ($g/cm^2 \times cm^3 = g \times cm$) tiene las mismas dimensiones que el trabajo (fuerza × distancia), razón por la cual se puede calcular el trabajo de la respiración a partir de la curva de tensión/volumen que se muestra en la figura 34-10. Obsérvese que la curva de presión/relajación del aparato respiratorio en su totalidad (P_{TR}) difiere de la que priva en los pulmones solos (P_L). El trabajo elástico necesario para inflar el aparato respiratorio en su totalidad, es menor que el que se requiere para inflar los pulmones solos, porque una parte de dicho trabajo proviene de la energía elástica almacenada en el tórax.

Los cálculos del trabajo total de la respiración tranquila varían de 0.3 a 0.8 kg-m/min. Dicha cifra aumenta de forma extraordinaria durante el ejercicio, pero el "costo" energético de la respiración en personas normales representa menos de 3% del consumo total de energía durante el ejercicio. El trabajo de la respiración aumenta enormemente en enfermedades como el enfisema, el asma y la insuficiencia congestiva cardiaca con disnea y ortopnea. Los músculos respiratorios tienen relaciones de longitud/presión similares a los de otros músculos estriados y miocárdicos y cuando sufren distensión muy intensa se contraen con menor potencia. También presentan fatiga e ineficacia ("falla de bomba") que culmina en ventilación inadecuada.

DIFERENCIAS EN LA VENTILACIÓN Y FLUJO SANGUÍNEO EN DIFERENTES PARTES DEL PULMÓN

Con el sujeto en posición erecta, la ventilación por unidad de volumen pulmonar es mayor en la base de los pulmones que en su vértice. La explicación de lo anterior es que al inicio de la inspiración, la presión intrapleural es menos negativa en la base que en el vértice, y como la diferencia de presión intrapleural intrapulmonar es menor que en el vértice, hay menor expansión del pulmón. En cambio, en el vértice del pulmón se expandirá más, es decir, será mayor el porcentaje del volumen pulmonar máximo. Dada la rigidez del pulmón, el incremento del volumen pulmonar por unidad de incremento de la presión es menor cuando dicho órgano desde el comienzo está más expandido, y en consecuencia, la ventilación es mayor en la base. El flujo de sangre también es mayor en la base que en el vértice. El cambio relativo del flujo sanguíneo del vértice a la base es mayor que el cambio relativo en la ventilación, de tal forma que la razón ventilación/riego es menor en la base y mayor en el vértice.

Las diferencias de ventilación y de riego, del vértice a la base del pulmón han sido atribuidos comúnmente a la fuerza de gravedad: tienden a desaparecer en el decúbito dorsal y el peso del pulmón, según cabría esperar, genera presión en la base, en la posición erecta. Sin embargo, se ha observado que las desigualdades de la ventilación y del flujo sanguíneo en los seres humanos persiste en grado extraordinario en el estado ingrávido (es decir, que no está sometido a la fuerza de gravedad) espacial. Por tal razón, es posible que también intervengan otros factores en la génesis de las desigualdades.

ESPACIO MUERTO Y VENTILACIÓN DESIGUAL

El intercambio gaseoso en el aparato respiratorio ocurre solo en los segmentos terminales de las vías respiratorias, razón por la cual el gas que ocupa el resto de dicho aparato no está disponible para intercambio gaseoso con la sangre de los capilares pulmonares. En circunstancias normales, el volumen (en ml) de este **espacio muerto anatómico** es casi igual al peso corporal en libras. Como ejemplo, en un varón que pesa 150 libras (68 kg), solamente los primeros 350 ml de los 500 ml inspirados con cada respiración en el reposo se mezclarán con el aire en los alveolos. En cambio, con cada espiración, los primeros 150 ml espirados son gas que ocupó el espacio muerto

CUADRO 34-1 Efecto de las variaciones en la frecuencia y profundidad respiratorias, en la ventilación alveolar

Frecuencia respiratoria	30/min	10/min
Volumen ventilatorio	200 ml	600 ml
Volumen por minuto	6 L	6 L
Ventilación alveolar	(200 – 150) × 30 = 1 500 ml	(600 – 150) × 10 = 4 500 ml

y solo los últimos 350 ml serán gas de los alveolos. En consecuencia, la **ventilación alveolar**, es decir, la cantidad de aire que llega por minuto a los alveolos, es menor que RMV. Es importante destacar que dado el espacio muerto, la respiración superficial y rápida produce mucha menor ventilación alveolar que la respiración lenta y profunda con el mismo RMV (cuadro 34-1).

Es importante diferenciar entre el **espacio muerto anatómico** (volumen del aparato respiratorio que excluye a los alveolos) y el **espacio muerto total (fisiológico)** (volumen de gas que no se equilibra con la sangre; es decir, ventilación desperdiciada). En sujetos sanos, los dos espacios muertos son idénticos y es posible calcularlos de acuerdo con el peso corporal. Sin embargo, en estados patológicos, no ocurrirá intercambio entre el gas en alguno de los alveolos y la sangre, y algunos de ellos pueden estar ventilados en exceso. El volumen de gas en alveolos que no reciben sangre y cualquier volumen de aire en los alveolos que rebase al necesario para arterializar la sangre en los capilares alveolares, es parte del volumen gaseoso del espacio muerto (sin equilibrio). El espacio muerto anatómico se mide por el análisis de las curvas de N_2 de una sola respiración (fig. 34-13). Desde la zona media de la inspiración la persona respira con la mayor profundidad posible O_2 puro para después expulsarlo de manera uniforme en tanto se mide continuamente el contenido de N_2 del gas expulsado. El gas inicial expulsado (fase I) es el que llenó el espacio muerto y que en consecuencia no contiene N_2; después de esto le sigue una mezcla de gas del espacio muerto y gas alveolar (fase II) y después por gas alveolar (fase III). El volumen del espacio muerto es el volumen del gas espirado desde la inspiración máxima, hasta la zona media de la fase II.

La fase III de la curva de N_2 de una sola respiración termina en el **volumen de cierre (CV, *closing volumen*)**, y es seguido por la fase IV durante la cual aumenta el contenido de N_2 del gas espirado. El CV es el volumen pulmonar por arriba de RV, en el cual las vías respiratorias en las zonas más bajas (declive) de los pulmones comienzan a obturarse porque tienen una menor tensión transmural. El gas en la zona superior de los pulmones tiene mayor cantidad de N_2 que el que está en las zonas inferiores en declive, porque los alveolos en las zonas altas están más distendidos desde el inicio de la inspiración de O_2, y en consecuencia, el N_2 en ellos está menos diluido con O_2. También es importante destacar que en casi todas las personas normales, la fase III tiene (gráficamente) una oblicuidad levemente positiva incluso antes de alcanzar la fase IV, lo que denota que incluso durante la fase III hay aumento gradual de la proporción de gas espirado que proviene de las zonas superiores en que abunda relativamente N_2, en los pulmones.

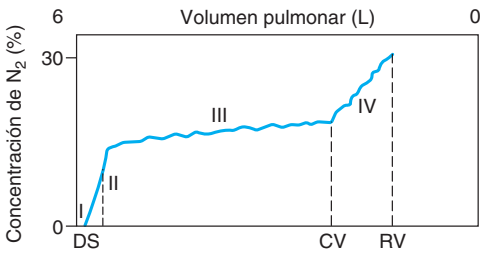


FIGURA 34-13 Curva de N_2 de una sola respiración. Desde la etapa media de la inspiración el sujeto respira profundamente O_2 puro pero lo espira de manera constante. Se muestran los cambios en la concentración de N_2 del gas expulsado durante la espiración, y las fases de la curva se marcan con numerales romanos. Como aspecto notable, la región I representa el espacio muerto (DS); I y II son una mezcla de DS y gas alveolar; la transición de III-IV es el volumen de cierre (CV) y el final de IV es el volumen residual (RV).

El espacio muerto total se calcula a partir de P_{CO_2} del aire espirado, de la P_{CO_2} de la sangre arterial y TV. El volumen ventilatorio (V_T) multiplicado por P_{CO_2} del aire espirado (P_{ECO_2}) es igual a P_{CO_2} arterial (P_{ACO_2}) multiplicado por la diferencia entre TV y el espacio muerto (V_D) al que se agrega P_{CO_2} del aire inspirado (P_{ICO_2}) multiplicado por V_D (**ecuación de Bohr**):

$$P_{ECO_2} \times V_T = P_{ACO_2} \times (V_T - V_D) + P_{ICO_2} \times VD$$

El término $P_{ICO_2} \times V_D$ es tan pequeño que se le puede descartar, y resolver la ecuación en lo que toca a V_D, en la cual $V_D = V_T - (P_{ECO_2} \times V_T)/(P_{ACO_2})$.

Por ejemplo, si P_{ECO_2} = 28 mmHg; P_{ACO_2} = 40 mmHg y V_T = 500 ml; en consecuencia, V_D = 150 ml.

La ecuación también puede utilizarse para medir el espacio muerto anatómico si uno reemplaza P_{ACO_2} por P_{CO_2} alveolar (P_{ACO_2}), que es P_{CO_2} de los últimos 10 ml de gas espirado. La P_{CO_2} es un promedio de gas de los diferentes alveolos en proporción a su ventilación, independientemente de si recibieron sangre de la circulación; lo anterior es diferente de lo que ocurre con P_{ACO_2}, que es el gas equilibrado solamente con alveolos perfundidos y en consecuencia en sujetos con alveolos con deficiencia de riego, es mayor que P_{CO_2}.

INTERCAMBIO DE GASES EN LOS PULMONES

PRESIONES PARCIALES

A diferencia de los líquidos, los gases se expanden para llenar el volumen que les corresponde y el volumen ocupado por un número preciso de moléculas de gas a una temperatura y presión particular (idealmente) es el mismo, independientemente de la composición del gas. El término **presiones parciales** se utiliza a menudo para describir a los gases de la respiración. La presión de un gas es proporcional a su temperatura y al número de moles que ocupan un volumen particular (cuadro 34-2). La presión que ejerce por cualquier gas

CUADRO 34-2 Propiedades de gases

$$P = \frac{nRT}{V} \text{ (tomado de la ecuación de estado de gas ideal)}$$

La presión de un gas es proporcional a su temperatura y al número de moles por volumen; P, Presión; n, Número de moles; R, Constante gaseosa; T, Temperatura absoluta; V, Volumen.

solo en una mezcla de gases (su presión parcial) es igual a la presión total multiplicada por la fracción de la cantidad total de gas que representa.

La composición del aire seco es de 20.98% de O_2; 0.05% de CO_2, 78.06% de N_2 y 0.92% de otros constituyentes inertes como el argón y el helio. La presión barométrica (PB) a nivel del mar es de 760 mmHg (1 atmósfera). En consecuencia, la presión parcial (indicada por el símbolo P) de O_2 en el aire seco es de 0.21 × 760 o 160 mmHg a nivel del mar. PN_2 y de los otros gases inertes es de 0.79 × 760, o 600 mmHg, y P_{CO_2} es de 0.0004 × 760 o 0.3 mmHg. El vapor de agua en el aire en casi todos los climas hace que disminuyan dichos porcentajes y en consecuencia, también las presiones parciales, en grado mínimo. El aire equilibrado con agua está saturado con vapor de agua y el aire inspirado está saturado para el momento en que llega a los pulmones. El PH_2O a temperatura corporal (37°C), es de 47 mmHg. En consecuencia, las presiones parciales a nivel de mar de los demás gases en el aire que llega a los pulmones son P_{O_2}, 150 mmHg; P_{CO_2}, 0.3 mmHg y PN_2 (incluidos los demás gases inertes), de 563 mmHg.

El gas difunde de áreas de alta presión a otras de presión baja y la velocidad de difusión depende del gradiente de concentración y de la naturaleza de la barrera entre las dos áreas. Cuando una mezcla de gases se pone en contacto con un líquido y se permite que se equilibre con él, cada gas de la mezcla se disuelve en el líquido en una magnitud que depende de su presión parcial y su solubilidad en él. La presión parcial de un gas en un líquido es aquella que, con la fase gaseosa en equilibrio con el líquido, produciría la concentración de moléculas gaseosas que aparecen en el líquido.

MUESTREO DE AIRE ALVEOLAR

En teoría, en un varón sano de 70 kg, todo el gas espirado proviene de los alveolos (**aire alveolar**), con excepción de 150 ml (que corresponden al espacio muerto), pero se produce una mezcla entre el gas del espacio muerto y el que corresponde al aire alveolar (fig. 34-13). Una fracción ulterior del gas espirado, en consecuencia, es la fracción que se usa para análisis. Por empleo de aparatos modernos con una válvula automática adecuada es posible reunir los últimos 10 ml espirados durante la respiración tranquila. La composición del gas alveolar se compara con la del gas inspirado y espirado, en la **figura 34-14**.

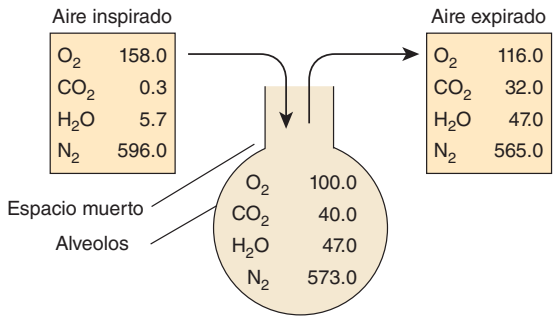


FIGURA 34-14 Presiones parciales de gases (mmHg) en diversas zonas del aparato respiratorio. Se incluyen las típicas presiones parciales correspondientes al aire inspirado, al aire alveolar y al aire espirado. Consúltese el texto en busca de detalles.

La P_{AO_2} se puede calcular con empleo de la **ecuación de gas alveolar**:

$$P_{AO:} = P_{IO_2} - P_{ACO_2}\left(F_{IO_2} + \frac{1 - F_{IO_2}}{R}\right)$$

en la que F_{IO_2} es la fracción de moléculas de O_2 en el gas seco; P_{IO_2} es PO_2 inspirado y R es la velocidad de intercambio respiratorio; es decir, el flujo de moléculas de CO_2 a través de la membrana alveolar, por minuto, dividido entre el flujo de moléculas de O_2 a través de la membrana, por minuto.

COMPOSICIÓN DEL AIRE ALVEOLAR

El oxígeno se difunde continuamente desde el gas en los alveolos y pasa a la corriente sanguínea, y el fenómeno contrario ocurre con CO_2 que se difunde ininterrumpidamente al interior de los alveolos, desde la sangre. En el estado de equilibrio dinámico el aire inspirado se mezcla con el gas alveolar y remplaza al O_2 que penetró en la sangre y diluye a CO_2 que se incorporó a los alveolos. Parte de la mezcla es gas espirado. El contenido de O_2 del gas alveolar disminuye y su contenido de CO_2 aumenta hasta la siguiente inspiración. El volumen de gas en los alveolos es de casi 2 L al final de la espiración (FRC), y por ello cada incremento de 350 ml de aire inspirado y espirado ejerce un efecto relativamente pequeño en P_{O_2} y P_{CO_2}. Por tanto, la composición del gas alveolar permanece en nivel extraordinariamente constante, no solo en el reposo sino también en otras situaciones diversas.

DIFUSIÓN A TRAVÉS DE LA MEMBRANA ALVEOLOCAPILAR

Los gases se difunden desde los alveolos hasta la sangre de los capilares pulmonares y en sentido contrario a través de la fina membrana alveolocapilar compuesta de epitelio pulmonar, el endotelio capilar y sus membranas basales "fusionadas" (fig. 34-3). El hecho de que las sustancias en cuestión que pasan de los alveolos a la sangre capilar alcancen equilibrio en 0.75 s, que es el tiempo que tarda la sangre en atravesar los capilares pulmonares en reposo, dependerá de su reacción con las sustancias presentes en la sangre. De este modo, por ejemplo, el óxido nitroso, gas anestésico (N_2O), no reacciona y alcanza equilibrio aproximadamente en 0.1 s **(fig. 34-15)**. En dicha situación, la cantidad de N_2O captado no está limitada por la difusión sino por la cantidad de sangre que fluye a través de los capilares pulmonares, es decir, está **limitada por el flujo**. Por otra parte, el monóxido de carbono (CO) es captado por la hemoglobina en los eritrocitos a una velocidad tan alta que la presión parcial de CO en los capilares queda en nivel muy bajo y no se logra el equilibrio en los 0.75 s que la sangre está en los capilares pulmonares. En consecuencia, la transferencia de CO no está limitada por el riego sanguíneo en reposo, sino que está **limitada por la difusión**. El O_2 queda en un punto intermedio entre N_2O y CO; es captado por la hemoglobina pero con mucha menor avidez que CO, y llega a un equilibrio con la sangre capilar en casi 0.3 s; de este modo, su captación está **limitada por el riego sanguíneo**.

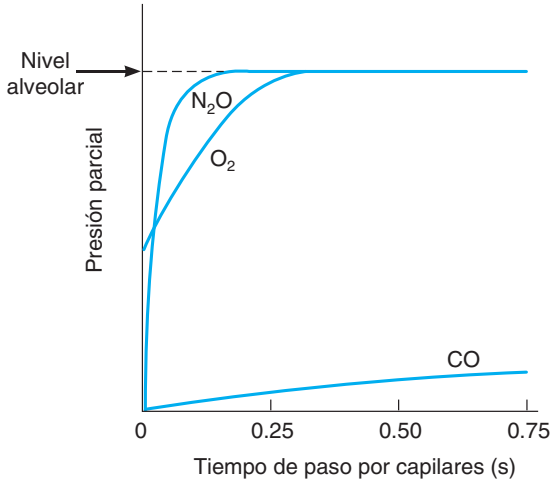


FIGURA 34-15 Captación de varias sustancias durante el lapso de 0.75 s en que están en tránsito por un capilar pulmonar. N_2O no se fija a la sangre, de tal forma que su presión parcial en ella aumenta rápidamente hasta su presión parcial dentro del alveolo. En cambio, CO es captado ávidamente por los eritrocitos de modo que su presión parcial alcanza solo una fracción de su presión parcial dentro de los alveolos. El O_2 ocupa un sitio intermedio entre los dos compuestos anteriores.

La **capacidad de difusión** del pulmón en lo que toca a un gas particular, es directamente proporcional al área de superficie de la membrana alveolocapilar e inversamente proporcional a su espesor. La capacidad de difusión de CO (D_{LCO}) se mide en la forma de razón de capacidad de difusión porque su captación está limitada por la difusión. D_{LCO} es proporcional a la cantidad de CO que penetra en la sangre ($\dot{V}_{CO}$) dividido entre la presión parcial de CO en los alveolos, menos la presión parcial de CO en la sangre que llega a los capilares pulmonares. Salvo en los fumadores inveterados (arraigados o crónicos) este último término se acerca a cero de tal forma que puede ser descartado y la ecuación se torna de este modo:

$$D_{LCO} = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{ACO}}$$

La cifra normal de D_{LCO} en reposo es de casi 25 ml/min/mmHg. Aumenta incluso tres veces durante el ejercicio por la dilatación capilar y el incremento en el número de capilares activos. La PO_2 del aire alveolar normalmente es de 100 mmHg y la PO_2 de la sangre que penetra en los capilares pulmonares es de 40 mmHg. La capacidad de difusión de O_2, a semejanza de la de CO en reposo, es de casi 25 ml/min/mmHg, y la PO_2 de sangre aumenta a 97 mmHg, cifra que está por debajo de la de PO_2 alveolar.

La P_{CO_2} de la sangre venosa es de 46 mmHg, en tanto que la del aire alveolar es de 40 mmHg y CO_2 difunde desde la sangre a los alveolos, siguiendo este gradiente. P_{CO_2} de la sangre que sale de los pulmones es de 40 mmHg. P_{CO_2} pasa a través de todas las membranas biológicas, en forma fácil y la capacidad de difusión del pulmón en lo que se refiere a CO_2, es mucho mayor que la capacidad que corresponde al O_2. Por tal razón, rara vez la retención de CO_2 constituye un problema en sujetos con fibrosis alveolar, incluso si es intensa la disminución de la capacidad de difusión de O_2.

CIRCULACIÓN PULMONAR

VASOS PULMONARES

El lecho vascular pulmonar se asemeja al sistémico, salvo que el espesor de las paredes de la arteria pulmonar y sus grandes ramas es de 30%, en promedio, del de la aorta, y los vasos arteriales finos como las arteriolas sistémicas son tubos endoteliales que tienen muy poco músculo en su pared. La pared de los vasos poscapilares también contiene moderadamente músculo liso. Los capilares pulmonares son gruesos y generan múltiples anastomosis de tal forma que cada alveolo queda en medio de una "canastilla" de capilares.

PRESIÓN, VOLUMEN Y FLUJO

Con dos excepciones cuantitativamente menores, la sangre expulsada por el ventrículo izquierdo retorna a la aurícula derecha y es expulsada por el ventrículo de ese mismo lado, de tal forma que los vasos pulmonares tienen la peculiaridad de que "acomodan" flujo sanguíneo que prácticamente es igual al de los demás órganos del cuerpo. Una de las excepciones sería parte del flujo bronquial. Se identifican anastomosis entre los capilares bronquiales y capilares y venas pulmonares, y a pesar de que parte de la sangre bronquial llega a las venas bronquiales, una parte penetra en capilares y venas pulmonares esquivando el ventrículo derecho. La otra excepción sería la sangre que fluye desde las arterias coronarias a las dos cámaras de la mitad izquierda del corazón. Dado el pequeño **cortocircuito** fisiológico creado por las dos excepciones, la sangre en las arterias de la circulación general o sistémica tiene PO_2, 2 mmHg menor que el de la sangre equilibrada con aire alveolar, y la saturación de hemoglobina es 0.5% menor.

En la figura 34-6C se incluye la presión en las diversas zonas de la porción pulmonar de la circulación pulmonar. El gradiente de presión en el aparato pulmonar es de 7 mmHg, en promedio, en comparación con el de casi 90 mmHg, en la circulación general. La presión capilar pulmonar es de alrededor de 10 mmHg, en tanto que la presión oncótica es de 25 mmHg, de tal forma que el gradiente de presión dirigido hacia adentro, de casi 15 mmHg, conserva los alveolos sin que tengan una capa delgada de líquido. Cuando la presión capilar pulmonar excede de 25 mmHg ocurre congestión y edema pulmonar.

El volumen de sangre en los vasos pulmonares en cualquier momento es de casi 1 L, y de este, menos de 100 ml está en los capilares. La velocidad media de la sangre en la base de la arteria pulmonar es la misma que la observada en la aorta (en promedio, 40 cm/s). Disminuye en forma rápida y después aumenta un poco de nuevo, en las venas pulmonares de mayor calibre. Un eritrocito necesita casi 0.75 s para "atravesar" los capilares pulmonares en el reposo y 0.3 s o menos durante el ejercicio.

EFECTO DE LA FUERZA DE GRAVEDAD

La fuerza de gravedad ejerce un efecto relativamente importante en la circulación pulmonar. En el sujeto erecto las zonas superiores de los pulmones están por arriba del nivel del corazón, y las bases pulmonares están al mismo nivel o por debajo del mismo.

En consecuencia, en las zonas superiores mencionadas, es menor el flujo sanguíneo, son mayores los alveolos y la ventilación

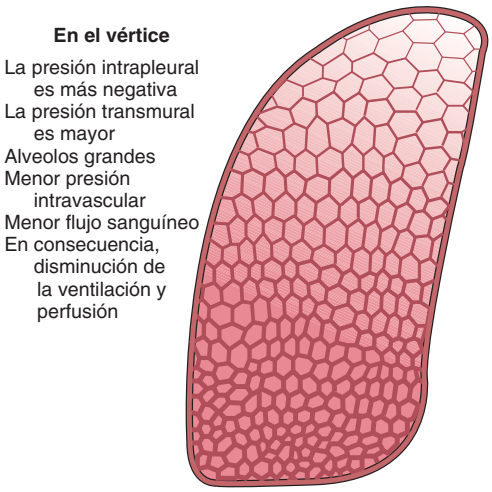


FIGURA 34-16 Esquema de diferencias normales en la ventilación y perfusión pulmonar en un sujeto erecto. Las zonas demarcadas representan los cambios en el tamaño de alveolos (no su tamaño real). Adviértase el cambio gradual en el tamaño de los alveolos desde el vértice hasta la base. Se señalan las diferencias características de los alveolos en el vértice del pulmón. (Reproducido con autorización de Levitzky MG: *Pulmonary Physiology*, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2003.)

es menor de la que existe en la base (fig. 34-16). La presión en los capilares en el vértice de los pulmones se acerca a la atmosférica, en los alveolos. Por lo común es suficiente la presión de arteria pulmonar para conservar el riego pero si disminuye o aumenta la presión alveolar algunos de los capilares se colapsan. En tales circunstancias, en los alveolos afectados no se produce intercambio alguno de gases y terminan por ser parte del espacio muerto fisiológico.

En las zonas medias de los pulmones la presión de arteria pulmonar y capilares rebasa la presión alveolar, pero la presión en las venillas pulmonares puede ser menor que la alveolar durante la espiración normal, de modo que se colapsan. En las situaciones anteriores, el flujo sanguíneo depende de la diferencia de presiones arteria/pulmonar-alveolos y no de la diferencia de arteria/vena pulmonares. Más allá de la zona de constricción la sangre "cae" en las venas pulmonares que son distensibles y reciben cualquier cantidad de sangre que la constricción les permite obtener; a esto se denomina el **efecto de cascada**. Obviamente, disminuye la compresión de los vasos producida por la presión alveolar y el flujo sanguíneo pulmonar aumenta conforme lo hace la presión arterial hacia la base del pulmón. En las zonas inferiores de los pulmones la presión alveolar es menor que la priva en todas las partes de la circulación pulmonar, y el flujo sanguíneo depende de la diferencia de presiones arterial/venosa. En el recuadro clínico 34-4 se señalan ejemplos de enfermedades que afectan la circulación pulmonar.

RAZÓN VENTILACIÓN/PERFUSIÓN

La razón ventilación/perfusión pulmonar en lo que toca al pulmón en su totalidad en reposo es de casi 0.8 (ventilación, 4.2 L/min dividido entre 5.5 L/min, del flujo sanguíneo). Sin embargo, en dicha **razón ventilación/perfusión** existen diferencias relativamente importantes en varias zonas del pulmón normal como

RECUADRO CLÍNICO 34-4

Enfermedades que afectan la circulación pulmonar

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar idiopática sostenida puede aparecer a cualquier edad. A semejanza de la hipertensión arterial sistémica, es un síndrome con múltiples causas. Sin embargo, los orígenes son distintos de los que inducen la hipertensión sistémica; comprenden hipoxia, inhalación de cocaína, administración de dexfenfluramina y fármacos anorexígenos repetidos que incrementan la serotonina extracelular y también el lupus eritematoso sistémico. Algunos casos son de índole familiar y al parecer dependen de mutaciones que incrementan la sensibilidad de los vasos pulmonares a factores de crecimiento u originan deformaciones en el árbol vascular pulmonar.

Todas las entidades patológicas mencionadas hacen que aumente la resistencia vascular pulmonar. Si no se emprende tratamiento apropiado, la poscarga mayor de ventrículo derecho al final originará insuficiencia de la mitad derecha del corazón y muerte. La administración de vasodilatadores como la prostaciclina y sus análogos es eficaz. Hasta fecha reciente se les administraba por goteo endovenoso continuo, pero se dispone de preparados en aerosol que al parecer son eficaces.

consecuencia del efecto de la fuerza de gravedad, y en las enfermedades a menudo hay cambios locales en esta razón. Si disminuye la ventilación que llega al alveolo, en relación con el riego que recibe, la P_{O2} en el alveolo se reduce porque a él llega una cantidad menor de O_2 y la Pco_2 aumenta porque se expulsa una menor cantidad de CO_2. En cambio, si disminuye el riego en relación con la ventilación, disminuirá la Pco_2, porque llega una menor cantidad de CO_2 y aumenta Po_2 porque la sangre recibe una menor cantidad de oxígeno.

Como se destacó, la ventilación y la perfusión en el sujeto erecto disminuyen en forma lineal desde la base hasta el vértice de los pulmones. Sin embargo, la razón ventilación/perfusión es alta en las zonas superiores de tales órganos. Cuando es generalizada la desigualdad de la ventilación y el riego en los pulmones puede ocasionar retención de CO_2 y disminuir Po_2 arterial sistémica.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO PULMONAR

No hay certeza de si las venas y las arterias pulmonares son reguladas en forma separada, a pesar de que la constricción de las venas incrementa la presión capilar pulmonar y la constricción de las arterias aumenta la carga en la mitad derecha del corazón.

El flujo sanguíneo pulmonar es modificado por factores activos y pasivos. Los vasos pulmonares cuentan con una abundante inervación de fibras del sistema autónomo y la estimulación de los ganglios simpáticos cervicales disminuye incluso 30% del flujo sanguíneo pulmonar. Los vasos también reaccionan a agentes humorales circulantes. En el cuadro 34-3 se resumen algunos de los receptores que intervienen en tal fenómeno y su efecto en el músculo liso de pulmones. Muchas

CUADRO 34-3 Receptores que afectan el músculo liso en arterias y venas pulmonares

Receptor	Subtipo	Respuesta	Dependencia del endotelio
Sistema nervioso autónomo			
Adrenérgico	α_1	Contracción	No
	α_2	Relajación	Sí
	β_2	Relajación	Sí
Muscarínico	M_3	Relajación	Sí
Purinérgico	P_{2x}	Contracción	No
	P_{2y}	Relajación	Sí
Taquicinina	NK_1	Relajación	Sí
	NK_2	Contracción	No
VIP	?	Relajación	?
CGRP	?	Relajación	No
Humoral			
Adenosina	A_1	Contracción	No
	A_2	Relajación	No
Angiotensina II	AT_1	Contracción	No
ANP	ANP_A	Relajación	No
	ANP_B	Relajación	No
Bradicinina	B_1?	Relajación	Sí
	B_2	Relajación	Sí
Endotelina	ET_A	Contracción	No
	ET_B	Relajación	Sí
Histamina	H_1	Relajación	Sí
	H_2	Relajación	No
5-HT	5-HT_1	Contracción	No
	5-HT_1C	Relajación	Sí
Tromboxano	TP	Contracción	No
Vasopresina	V_1	Relajación	Sí

Reproducido con autorización de Barnes PJ, Lin SF: Regulation of pulmonary vascular tone. Pharmcol Rev 1995;47-88.

de las respuestas dilatadoras dependen del endotelio y probablemente se producen por la liberación del óxido nítrico (NO).

Algunos efectos pasivos como el gasto cardiaco y las fuerzas gravitacionales ejercen efectos notables en el flujo sanguíneo pulmonar. Los cambios locales en O_2 causan ajustes de perfusión/ventilación en ese sitio. Con el ejercicio, aumenta el gasto cardiaco y también la presión de la arteria pulmonar. Se desplazan más eritrocitos por los pulmones, sin disminución alguna en la saturación de O_2 de la hemoglobina en ellos, y en consecuencia, aumenta la cantidad total de O_2 que llega a la circulación sistémica. Los capilares se dilatan y los que antes recibían menor cantidad de sangre son "sometidos" para transportar sangre. El efecto neto es un incremento extraordinario en el flujo sanguíneo pulmonar con escasas alteraciones (si las hay), en los estímulos del sistema autónomo que llegan a los vasos pulmonares.

En caso de obstrucción de un bronquio o bronquiolo surge hipoxia en los alveolos subventilados, más allá del punto de obstrucción. La deficiencia de O_2 al parecer actúa de manera directa en el músculo liso de vasos en el área, para producir su constricción, y desviación de sangre, al alejarla del área hipóxica. La acumulación de CO_2 hace que disminuya pH en el área y tal fenómeno también origina vasoconstricción en los pulmones, a diferencia de la vasodilatación que produce tal fenómeno en otros tejidos. Por lo contrario, la disminución del flujo sanguíneo a una zona del pulmón disminuye P_{CO_2} alveolar en esa área, lo cual origina constricción de los bronquios que a ella llegan, de modo que la ventilación se aleja del área con poca perfusión. La hipoxia sistémica también ocasiona la constricción de arteriolas pulmonares con incremento resultante en la presión de arteria pulmonar.

FUNCIONES METABÓLICAS Y ENDOCRINAS DE LOS PULMONES

Los pulmones, además de sus funciones en el intercambio gaseoso, desempeñan diversas funciones metabólicas. Sintetizan el agente tensioactivo para consumo local, como se comentó antes. Contienen un sistema fibrinolítico que causa lisis de coágulos en los vasos pulmonares. Liberan sustancias diversas que se incorporan a la sangre arterial general (cuadro 34-4), y eliminan otras sustancias de la sangre venosa sistémica que reciben por la arteria pulmonar. Las prostaglandinas son eliminadas de la circulación, pero también se sintetizan en los pulmones y se liberan en la sangre cuando se distiende el tejido pulmonar.

Los pulmones intervienen en forma importante en la activación de la angiotensina. La angiotensina I, decapéptido fisiológicamente inactivo, es transformado en angiotensina II, un octapéptido estimulante de aldosterona y con función presora, en la circulación pulmonar. La reacción anterior también se genera en otros tejidos, pero es

CUADRO 34-4 Sustancias biológicamente activas metabolizadas por los pulmones

Sintetizadas y usadas en los pulmones
Agente tensioactivo
Sintetizadas o almacenadas y liberadas en la sangre
Prostaglandinas Histamina Calicreína
Extraídas parcialmente de la sangre
Prostaglandinas Bradicinina Nucleótidos de adenina Serotonina Noradrenalina Acetilcolina
Activados en los pulmones
Angiotensina I → angiontensina II

particularmente intensa en los pulmones. En la superficie de las células endoteliales de los capilares pulmonares se sitúan grandes cantidades de la enzima convertidora de angiotensina encargada de tal activación. La enzima convertidora también inactiva la bradicinina. El tiempo de circulación por los capilares pulmonares es menor de 1 s, a pesar de que 70% de la angiotensina I que llega a los pulmones es transformada en angiotensina II en un solo paso por los capilares. En la superficie de las células endoteliales de los pulmones se han identificado otras cuatro peptidasas, aunque no hay certeza de su actividad fisiológica plena.

La eliminación de la serotonina y la noradrenalina disminuye la cantidad de dichas sustancias vasoactivas que llegan a la circulación general. Sin embargo, otras hormonas vasoactivas pasan por los pulmones sin ser metabolizadas; incluyen adrenalina, dopamina, oxitocina, vasopresina y angiotensina II. Además, células neuroendocrinas de los pulmones secretan aminas y polipéptidos.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El aire entra en el aparato respiratorio por las vías respiratorias superiores, sigue por la zona conductora y pasa al segmento respiratorio donde termina en los alveolos. El área transversal de las vías mencionadas aumenta poco a través de la zona de conducción para aumentar de modo rápido al pasar de la zona de conducción a la zona respiratoria.
- El mecanismo mucociliar ascendente en la porción de conducción de las vías respiratorias permite eliminar partículas de la tercera zona (respiratoria).
- Se cuenta con cuantificaciones importantes del volumen pulmonar como son: volumen ventilatorio (o al final de espiración); volumen inspiratorio; volumen de reserva espiratoria; capacidad vital forzada (FVC); volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1); volumen espiratorio por minuto y ventilación voluntaria máxima.
- La "presión de impulsión" neta para el desplazamiento de aire al interior de los pulmones comprende la fuerza de la contracción muscular, la retracción o distensibilidad pulmonar ($\Delta P/(\Delta V)$ y la resistencia de vías respiratorias ($\Delta P/\Delta \dot{V}$).
- El agente tensioactivo disminuye la tensión superficial en los alveolos y evita que se desinflen.
- No todo el aire que penetra en las vías respiratorias es sometido a intercambio gaseoso. Las regiones en que no se produce intercambio de gases reciben el nombre de "espacio muerto". La porción conductora representa el espacio muerto anatómico. Dicho espacio puede aumentar en reacción a enfermedades que entorpecen el intercambio aéreo en la zona respiratoria o tercera (espacio muerto fisiológico).
- El gradiente de presión en la circulación pulmonar es mucho menor que el que priva en la circulación general o sistémica.
- Se conocen diversas sustancias biológicamente activadas que los pulmones metabolizan; incluyen aquellas sintetizadas y que actúan en el pulmón (como el agente tensioactivo); las que son liberadas o extraídas de la sangre (como las prostaglandinas) y otras más que son activadas a su paso por los pulmones (como la angiotensina II).

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. En la punta del monte Everest en que la presión barométrica se acerca a 250 mmHg, la presión arterial de O_2 en mmHg se acerca a:
   A. 0.1
   B. 0.5
   C. 5
   D. 50
   E. 100.
2. La capacidad vital forzada es:
   A. la cantidad de aire que normalmente entra o sale del pulmón con cada respiración
   B. la cantidad de aire que entra al pulmón, pero que no participa en el intercambio gaseoso
   C. la cantidad de aire espirado después del esfuerzo espiratorio máximo
   D. la máxima cantidad de gas que puede penetrar o ser expulsado de los pulmones en un minuto.
3. El volumen al final de la espiración o ventilatorio es:
   A. la cantidad de aire que normalmente entra o sale del pulmón con cada respiración
   B. la cantidad de aire que entra al pulmón, pero que no participa en el intercambio gaseoso
   C. la cantidad de aire espirado después del esfuerzo espiratorio máximo
   D. la cantidad de gas que puede penetrar o ser expulsado de los pulmones en un minuto.
4. De los siguientes planteamientos: ¿cuál es el que ocasiona el movimiento de O_2 de los alveolos a la sangre en los capilares pulmonares?
   A. Transporte activo
   B. Filtración
   C. Transporte activo secundario
   D. Difusión facilitada
   E. Difusión pasiva.
5. La resistencia de las vías respiratorias:
   A. aumenta si son extirpados los pulmones y se les infla con solución salina
   B. no afecta el trabajo de la respiración
   C. aumenta en sujetos parapléjicos
   D. aumenta con la contracción del músculo liso de bronquios
   E. comprende 80% del trabajo de la respiración.
6. El agente tensioactivo que reviste los alveolos:
   A. evita que ellos se colapsen
   B. es producido por las células alveolares de tipo I y secretado al interior del alveolo
   C. aumenta en los pulmones de fumadores empedernidos
   D. es un complejo glucolípido.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Barnes PJ: Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000;343:269.

Crystal RG, West JB (editors): *The Lung: Scientific Foundations,* 2nd ed. Raven Press, 1997.

Fishman AP, *et al.* (editors): *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders,* 4th ed. McGraw-Hill, 2008.

Prisk GK, Paiva M, West JB (editors): *Gravity and the Lung: Lessons from Micrography.* Marcel Dekker, 2001.

West JB: *Pulmonary Pathophysiology,* 5th ed. McGraw-Hill, 1995.

Wright JR: Immunoregulatory functions of surfactant proteins. Nat Rev Immunol 2005;5:58.

CAPÍTULO 35

Transporte de gas y pH

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir la forma en que el oxígeno (O_2) fluye siguiendo su gradiente de concentración de los pulmones a los tejidos y el dióxido de carbono (CO_2) fluye siguiendo su gradiente de concentración de los tejidos a los pulmones.
- Conocer los factores importantes que afectan la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y la importancia fisiológica de cada uno.
- Comprender las reacciones que aumentan la cantidad de dióxido de carbono en la sangre y trazar la curva de disociación de dióxido de carbono para sangre arterial y venosa.
- Definir la alcalosis y la acidosis, así como listar las causas típicas y las respuestas compensadoras a cada una.
- Definir la hipoxia y describir sus principales modalidades.
- Describir los efectos de la hipercapnia y la hipocapnia, y dar ejemplos de los trastornos que las causan.

INTRODUCCIÓN

Las concentraciones de O_2 y CO_2 (medidas en la forma de tensiones parciales, o Po_2 y Pco_2) cambian dentro de cada región del pulmón, lo cual permite que los gases fluyan siguiendo su gradiente de concentración o desde presiones parciales más altas a otras de menor magnitud. Por ejemplo, Po_2 alcanza su punto máximo en los alveolos con la inspiración y su punto mínimo en la sangre desoxigenada, en tanto que con Pco_2 ocurre exactamente lo contrario. Los cambios anteriores permiten que O_2 atraviese los alveolos y reoxigene la sangre dentro de los vasos pulmonares, en tanto que CO_2 sale de la corriente sanguínea y penetra en los alveolos, de los cuales es expulsado. Sin embargo, la cantidad de ambos gases transportada hacia los tejidos y desde ellos sería, en términos generales, inadecuada si no fuera porque alrededor de 99% del O_2 que se disuelve en la sangre se combina con la hemoglobina, proteína acarreadora de O_2 y porque alrededor de 94.5% del CO_2 que se disuelve entra a una serie de reacciones químicas reversibles que lo convierten en otros compuestos. Así, la presencia de hemoglobina aumenta 70 veces la capacidad acarreadora de O_2 de la sangre y las reacciones de CO_2 incrementan 17 veces el contenido de CO_2. En este capítulo, se describen los detalles fisiológicos que explican el desplazamiento de oxígeno y dióxido de carbono en varias situaciones.

TRANSPORTE DE OXÍGENO

APORTE DE OXÍGENO A LOS TEJIDOS

El aporte de oxígeno o, por definición, el volumen de dicho gas aportado por minuto al lecho vascular general, es el producto del gasto cardiaco y la concentración de oxígeno en la sangre arterial. La capacidad de distribuir oxígeno a todo el organismo depende de los aparatos respiratorio y cardiovascular. El aporte de oxígeno a un tejido particular depende de la cantidad que llegue a los pulmones, la calidad del intercambio gaseoso, el flujo sanguíneo al tejido y la capacidad de la sangre para transportar oxígeno. El flujo sanguíneo a un tejido en particular depende del grado de constricción del lecho vascular en el tejido y del gasto cardiaco. La cantidad de oxígeno en la sangre depende de la cantidad que se disuelva, la concentración de hemoglobina en sangre y de la afinidad de esta por el oxígeno.

REACCIÓN DE LA HEMOGLOBINA CON EL OXÍGENO

La dinámica de la reacción de la hemoglobina con el oxígeno la convierten en un transportador de este muy adecuado. La hemoglobina es una proteína formada por cuatro subunidades, cada una de las cuales contiene una fracción **hem** unida a una cadena polipeptídica. En adultos normales, la mayor parte de las moléculas de hemoglobina contiene dos cadenas α y dos β. El hem (fig. 31-7) es un complejo anular de porfirina que incluye un átomo de hierro ferroso. Cada uno de los cuatro átomos de hierro de la hemoglobina puede unirse de manera reversible a una molécula de oxígeno. El hierro permanece en estado ferroso, por lo cual la reacción es de **oxigenación**, no de oxidación. Se acostumbra escribir la reacción de la hemoglobina con oxígeno como $Hb + O_2 \rightleftarrows HbO_2$. Como contiene cuatro unidades de desoxihemoglobina (Hb), la molécula de hemoglobina también puede representarse como Hb_4, y en realidad reacciona con cuatro moléculas de oxígeno para formar Hb_4O_8.

$$Hb_4 + O_2 \rightleftarrows Hb_4O_2$$
$$Hb_4O_2 + O_2 \rightleftarrows Hb_4O_4$$
$$Hb_4O_4 + O_2 \rightleftarrows Hb_4O_6$$
$$Hb_4O_6 + O_2 \rightleftarrows Hb_4O_8$$

La reacción es rápida, requiere menos de 0.01 s. La desoxigenación (reducción) de Hb_4O_8 también es muy rápida.

La estructura cuaternaria de la hemoglobina determina su afinidad por el oxígeno. En la desoxihemoglobina, las unidades globina se unen con fuerza en una **configuración tensa (T)** que reduce la afinidad de la molécula por el oxígeno. Cuando se une el oxígeno, los enlaces que sostienen las unidades globina se liberan, lo cual genera una **configuración relajada (R)** que expone más sitios de unión con oxígeno. El resultado neto es un aumento de 500 veces en la afinidad por el oxígeno. En los tejidos, estas reacciones se invierten, lo cual libera el oxígeno. Se calcula que la transición de un estado a otro ocurre unas 10^8 veces en la vida de un eritrocito.

La **curva de disociación oxígeno-hemoglobina** relaciona el porcentaje de saturación de la capacidad portadora de oxígeno de la hemoglobina (abreviada como SaO_2) con la Po_2 (fig. 35-1). Esta curva tiene una forma sigmoide característica por la interconversión T-R. La combinación del primer hem de la molécula de hemoglobina con oxígeno aumenta la afinidad del segundo hem por el oxígeno; la oxigenación del segundo incrementa la afinidad del tercero, etc., por lo que la afinidad de la hemoglobina por la cuarta molécula de oxígeno es muchas veces mayor que por la primera. Es importante destacar que los cambios pequeños en un nivel bajo de Po_2 originan grandes cambios en SaO_2.

Cuando la sangre se equilibra con oxígeno al 100% la hemoglobina normal se satura al 100%. Cuando está saturada, cada gramo de hemoglobina normal contiene 1.39 ml de oxígeno. Sin embargo, en condiciones normales la sangre contiene pequeñas cantidades de derivados inactivos de hemoglobina y el valor medido *in vivo* es menor. La cifra usual es 1.34 ml de oxígeno. La concentración de hemoglobina en sangre normal es cercana a 15 g/100 ml (14 g/100 ml en mujeres y 16 g/100 ml en varones). Por ende, 100 ml de sangre contienen 20.1 ml (1.34 ml × 15) de oxígeno unido con la hemoglobina cuando esta se satura al 100%. La cantidad de oxígeno disuelto está en función lineal de la Po_2 (0.003 ml/100 ml de sangre/mmHg de Po_2).

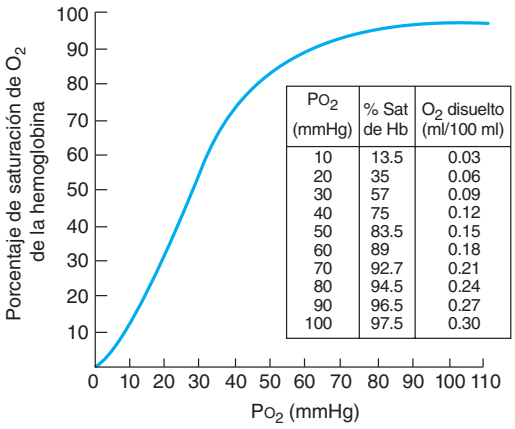


FIGURA 35-1 Curva de disociación de oxígeno-hemoglobina. pH 7.40, temperatura 38°C. El cuadro insertado indica el porcentaje de hemoglobina saturada según laPo_2 y el oxígeno (O_2) disuelto. (Redibujado con autorización de Comroe JH Jr., *et al.: The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*, 2nd ed. Year Book, 1962.)

In vivo, la hemoglobina de la sangre en los extremos de los capilares pulmonares se aproxima a una saturación de 97.5% con oxígeno (Po_2 = 100 mmHg). A causa de una pequeña mezcla de sangre venosa que evita el paso por los capilares pulmonares (cortocircuito fisiológico), la hemoglobina de la sangre sistémica solo tiene una saturación de 97%. Por consiguiente, la sangre arterial porta cerca de 19.8 ml de oxígeno por cada 100 ml en total: 0.29 ml en solución y 19.5 ml unidos con hemoglobina. En la sangre venosa en reposo, la hemoglobina presenta una saturación de 75% y el contenido total de oxígeno es cercano a 15.2 ml/100 ml: 0.12 ml en solución y 15.1 ml unidos con hemoglobina. Por tanto, en reposo los tejidos retiran alrededor de 4.6 ml de oxígeno de cada 100 ml de sangre que pasa por ellos (cuadro 35-1); 0.17 ml de este total comprende oxígeno disuelto en la sangre y el resto es el oxígeno liberado de la hemoglobina. De esta manera, en reposo se transportan 250 ml de oxígeno por minuto de la sangre a los tejidos.

FACTORES QUE AFECTAN LA AFINIDAD DE LA HEMOGLOBINA POR EL OXÍGENO

Tres condiciones importantes influyen en la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina: el **pH**, la **temperatura** y la concentración de **2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG)**. Un incremento en la temperatura

CUADRO 35-1 Contenido gaseoso de la sangre

	ml/100 ml de sangre que contiene 15 g de hemoglobina			
	Sangre arterial (Po_2, 95 mmHg; Pco_2, 40 mmHg; Hb, 97% saturada)		Sangre venosa (Po_2, 40 mmHg; Pco_2,46 mmHg; Hb, 75% saturada)	
Gas	**Disuelto**	**Combinado**	**Disuelto**	**Combinado**
O_2	0.29	19.5	0.12	15.1
CO_2	2.62	46.4	2.98	49.7
N_2	0.98	0	0.98	0

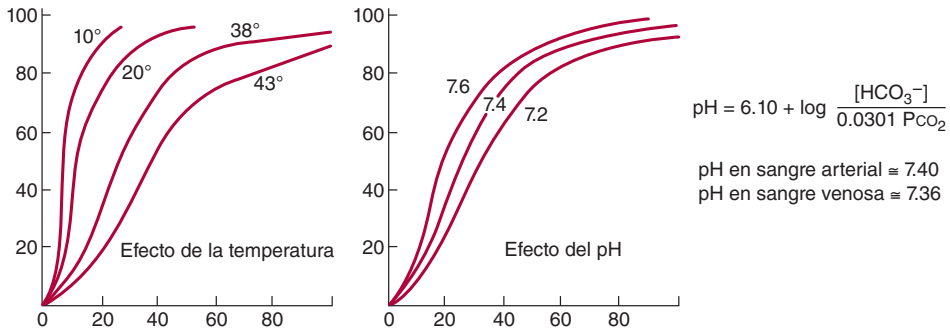


FIGURA 35-2 Efectos de la temperatura y el pH en la curva de disociación oxígeno-hemoglobina. Ambos cambios, en la temperatura (**izquierda**) y el pH (**derecha**) alteran la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. El pH plasmático puede calcularse con la ecuación de Henderson-Hasselbach modificada, como se muestra. HCO_3^-, bicarbonato. (Modificado con autorización de Comroe JH Jr., *et al.*: *The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*, 2nd ed. Year Book, 1962.)

o un descenso en el pH desvían la curva a la derecha (fig. 35-2). Cuando la curva se desvía en tal dirección, se requiere una P_{O_2} mayor para que la hemoglobina se una con una cantidad determinada de oxígeno. Por el contrario, un descenso en la temperatura o el aumento del pH orienta la curva a la izquierda, y se necesita una menor P_{O_2} para que se una con una cifra determinada de oxígeno. Un índice conveniente para la comparación de estas desviaciones es la P_{50}, que es la P_{O_2} en la cual la mitad de la hemoglobina está saturada con oxígeno. Mientras más alto sea el valor de P_{50}, menor es la afinidad de la hemoglobina por este gas.

El descenso en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno cuando el pH sanguíneo cae se llama **efecto de Bohr** y tiene una relación estrecha con que la hemoglobina desoxigenada (desoxihemoglobina) se una con hidrogeniones (H^+) de manera más activa que la hemoglobina oxigenada (oxihemoglobina). El pH sanguíneo se reduce rápidamente conforme aumenta su contenido de dióxido de carbono; por ello, cuando la P_{CO_2} se eleva, la curva se desvía a la derecha y la P_{50} se incrementa. La mayor parte de la desaturación de la hemoglobina presente en los tejidos es consecutiva al descenso en la P_{O_2}, pero una desaturación adicional de 1 a 2% se debe al aumento en la P_{CO_2} y la desviación consecuente de la curva de disociación a la derecha.

El 2,3-difosfoglicerato es muy abundante en los eritrocitos. Se forma a partir de 3-fosfogliceraldehido, el cual corresponde a un producto de la glucólisis por la vía de Embden-Meyerhof.

Este es un anión con carga elevada que se une con las cadenas β de la desoxihemoglobina. Un mol de desoxihemoglobina se une a Un mol de 2,3-difosfoglicerato. En efecto,

$$HbO_2 + 2{,}3\text{-DPG} \rightleftarrows Hb - 2{,}3\text{-DPG} + O_2$$

En este equilibrio, un aumento en la concentración de 2,3-difosfoglicerato desvía la reacción a la derecha, lo cual induce la liberación de más oxígeno.

Como la acidosis inhibe la glucólisis en los eritrocitos, la concentración de 2,3-difosfoglicerato cae cuando el pH es bajo. Por el contrario, las hormonas tiroideas, las hormonas del crecimiento y los andrógenos aumentan la concentración de 2,3-difosfoglicerato y la P_{50}.

Hay informes de que el ejercicio induce un aumento de 2,3-difosfoglicerato en 60 min, aunque tal vez el incremento no ocurra en atletas entrenados. La P_{50} también aumenta durante el ejercicio, ya que la temperatura se eleva en los tejidos activos y se acumulan dióxido de carbono y metabolitos, lo cual reduce el pH. Además, se elimina mucho más oxígeno de cada unidad de sangre que fluye por los tejidos activos porque la P_{O_2} hística disminuye. Por último, con valores bajos de P_{O_2}, la curva de disociación oxígeno-hemoglobina tiene una pendiente marcada y se liberan grandes cantidades de oxígeno por unidad de decremento en la P_{O_2}. En el **recuadro clínico 35-1**, se describen algunas características clínicas de la hemoglobina.

Un contraste interesante con la hemoglobina es la **mioglobina,** un pigmento que contiene hierro y se encuentra en el músculo estriado. Se parece a la hemoglobina, pero se une con una molécula de oxígeno, en lugar de cuatro, por mol. La falta de unión cooperativa se refleja en la curva de disociación de la mioglobina, una hipérbola rectangular, y no la curva sigmoidea observada con la hemoglobina (fig. 35-3). Como aspecto adicional, el desplazamiento de la curva de unión de oxígeno con la mioglobina hacia la izquierda, en comparación con la curva de la hemoglobina, demuestra una mayor afinidad por oxígeno, con lo que facilita la transferencia favorable de dicho gas desde la hemoglobina a la sangre. La dirección inclinada de la curva de mioglobina también indica que se libera oxígeno solo con niveles bajos de P_{O_2} (p. ej., durante el ejercicio). El contenido de mioglobina alcanza su máximo en músculos especializados para contraerse en forma sostenida. El riego sanguíneo al músculo queda comprimido durante las contracciones mencionadas y la mioglobina continúa aportando oxígeno, en una situación en que disminuye el flujo sanguíneo, aminora P_{O_2} en la sangre o privan ambos factores.

TRANSPORTE DE DIÓXIDO DE CARBONO

DESTINO MOLECULAR DEL DIÓXIDO DE CARBONO EN LA SANGRE

La solubilidad de este gas en la sangre es unas 20 veces mayor que la del oxígeno; por tanto, existe mucho más dióxido de carbono que oxígeno en solución simple con presiones parciales iguales. El CO_2 que difunde a los eritrocitos se hidrata con rapidez para formar ácido carbónico (H_2CO_3) por la presencia de anhidrasa carbónica (fig. 35-4). Este ácido se disocia en hidrogeniones y bicarbonato (HCO_3^-) y el hidrogenión se amortigua, sobre todo por la acción de

RECUADRO CLÍNICO 35-1

Hemoglobina y unión con oxígeno *in vivo*

Cianosis

La hemoglobina reducida tiene color oscuro y aparece una coloración azulada oscura en los tejidos, llamada **cianosis**, cuando la concentración de hemoglobina reducida en sangre de los capilares es mayor de 5 g/100 ml. Su presencia depende de la cantidad total de hemoglobina en la sangre, el grado de desaturación de la hemoglobina y el estado de la circulación capilar. La cianosis es más visible en los lechos ungueales y las mucosas, así como en los lóbulos de las orejas, los labios y los dedos, donde la piel es delgada. A pesar de que la observación visible denota la presencia de cianosis, no es un signo totalmente fiable. La práctica de nuevos estudios de la tensión y la saturación de oxígeno arterial, recuentos de sangre y mediciones de hemoglobina permitirá llegar a diagnósticos más fiables.

Efectos del 2,3-difosfoglicerato en la sangre fetal y almacenada

La afinidad de la hemoglobina fetal (hemoglobina F) por el oxígeno, la cual es mayor que la de la hemoglobina del adulto (hemoglobina A), facilita el desplazamiento del oxígeno de la madre al feto. La causa de esta mayor afinidad es la escasa unión del 2,3-difosfoglicerato con las cadenas polipeptídicas γ que sustituyen a las cadenas β en la hemoglobina fetal. Algunas hemoglobinas anómalas en el adulto tienen valores bajos de P_{50} y la elevada afinidad resultante de la hemoglobina por el oxígeno causa hipoxia hística suficiente para estimular el aumento en la formación de eritrocitos, con la policitemia subsiguiente. Es interesante especular que estas hemoglobinas tal vez no se unan con el 2,3-difosfoglicerato.

La concentración eritrocítica de este último aumenta en la anemia y en diversas enfermedades en las cuales hay hipoxia crónica. Esto facilita el aporte de oxígeno a los tejidos porque eleva la P_{O_2}, lo cual libera oxígeno en los capilares periféricos. En la sangre almacenada en los bancos, el valor de 2,3-difosfoglicerato disminuye y se reduce la habilidad de esta sangre para liberar el oxígeno a los tejidos. Este descenso, que obviamente limita el beneficio de la sangre si se transfunde a un paciente hipóxico, es menor si la sangre se almacena en solución de citrato-fosfato-glucosa, en lugar de la solución usual de ácido-citrato-glucosa.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La cianosis es una indicación de hemoglobina con oxigenación deficiente más que una enfermedad, por lo que puede tener muchas causas que van desde la exposición al frío hasta la sobredosis de fármacos y la neumopatía crónica. El tratamiento apropiado depende de la causa fundamental. En la cianosis causada por exposición al frío es eficaz conservar un entorno cálido, en tanto que se necesita a veces administrar oxígeno complementario en casos de enfermedades crónicas.

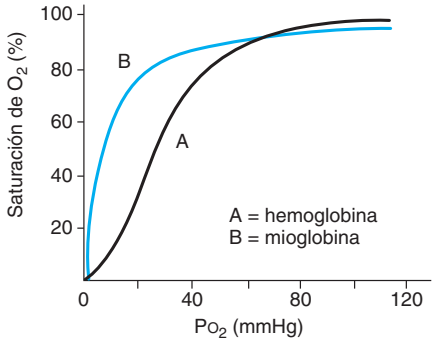
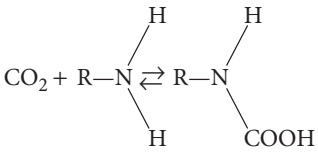


FIGURA 35-3 Comparación de las curvas de disociación de hemoglobina y mioglobina. La curva de unión de mioglobina (B) carece de la forma sigmoide de la curva de unión con hemoglobina (A) a causa de un solo sitio de unión del oxígeno en cada molécula. La mioglobina también muestra una mayor afinidad por el oxígeno que la hemoglobina (curva desplazada a la izquierda) y por esa causa libera oxígeno en el músculo cuando el nivel de P_{O_2} en la sangre es bajo (p. ej., durante el ejercicio).

la hemoglobina, mientras el bicarbonato (HCO_3^-) ingresa al plasma. Parte del dióxido de carbono en los eritrocitos reacciona con los grupos amino de la hemoglobina y otras proteínas (R), con lo cual se forman **compuestos carbamino**:



Como la desoxihemoglobina se une con más hidrogeniones en comparación con la oxihemoglobina (HbO_2) y forma compuestos carbamino con más facilidad, la unión de oxígeno con la hemoglobina reduce su afinidad por el dióxido de carbono. El **efecto de Haldane** denota la capacidad mayor de la hemoglobina desoxigenada para unirse al CO_2 y transportarlo. Por consiguiente, la sangre venosa

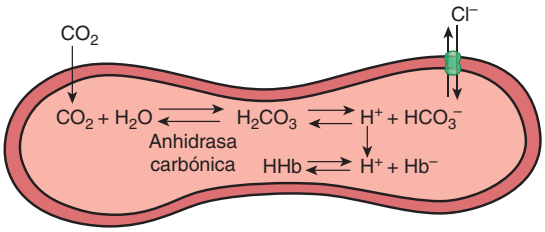


FIGURA 35-4 Destino del dióxido de carbono (CO_2) en el eritrocito. Cuando ingresa al eritrocito, el dióxido de carbono se hidrata pronto para formar ácido carbónico (H_2CO_3) por acción de la anhidrasa carbónica. Este ácido se encuentra en equilibrio con los hidrogeniones (H^+) y su base conjugada, bicarbonato (HCO_3^-). El hidrogenión puede interactuar con la desoxihemoglobina, mientras el bicarbonato puede transportarse fuera de la célula mediante el intercambiador aniónico (AE1 o banda 3). En efecto, por cada molécula de dióxido de carbono que entra al eritrocito, hay una molécula adicional de bicarbonato o de cloruro (Cl^-) en la célula.

transporta más dióxido de carbono que la arterial, la captación de este último se facilita en los tejidos y la liberación del mismo también se facilita en los pulmones. Cerca de 11% del dióxido de carbono agregado a la sangre en los capilares sistémicos se transporta a los pulmones como carbamino-dióxido de carbono.

DESPLAZAMIENTO DE CLORURO

Como el contenido de bicarbonato en los eritrocitos es mucho mayor que el del plasma cuando la sangre pasa por los capilares, casi 70% del bicarbonato formado en los eritrocitos entra en el plasma. El exceso de este último sale de los eritrocitos a cambio de cloruros (Cl^-) (fig. 35-4). Este proceso está mediado por el **intercambiador aniónico 1** (**AE1**, antes llamado "banda 3"), una proteína importante en la membrana de los eritrocitos. A causa de este desplazamiento de cloro, el contenido de cloruros en los eritrocitos de la sangre venosa es mucho mayor comparado con el de la sangre arterial. El desplazamiento de cloro ocurre con rapidez, se completa en un segundo.

Nótese que por cada molécula de dióxido de carbono agregada al eritrocito, aumenta una partícula con actividad osmótica dentro de esta célula, ya sea bicarbonato o cloruro (fig. 35-4). Por consiguiente, los eritrocitos captan agua y su tamaño se incrementa. Por esta razón, además de que una pequeña cantidad de líquido en la sangre arterial regresa por los vasos linfáticos y no por las venas, el hematocrito normal de la sangre venosa es 3% mayor en comparación con el de la sangre arterial. En pulmones, el cloruro sale de las células conforme estas se contraen.

DISTRIBUCIÓN ESPACIAL DEL DIÓXIDO DE CARBONO EN LA SANGRE

Por conveniencia, los diversos destinos del dióxido de carbono en el plasma y los eritrocitos se resumen en el cuadro 35-2. La magnitud del aumento de la capacidad de la sangre para transportar dióxido de carbono está indicada por la diferencia entre las líneas que representan el dióxido de carbono disuelto y el dióxido de carbono total en las curvas de disociación para este compuesto que muestra la figura 35-5.

De los casi 49 ml de dióxido de carbono por cada 100 ml de sangre arterial (cuadro 35-1), 2.6 ml están disueltos, 2.6 ml se encuentran en compuestos carbamino y 43.8 ml se hallan en el bicarbonato. En tejidos, se agregan 3.7 ml de dióxido de carbono por cada 100 ml de sangre; 0.4 ml permanecen en solución, 0.8 ml forman compuestos carbamino y 2.5 ml constituyen bicarbonato. El pH sanguíneo cae de 7.40 a 7.35. En los pulmones, el proceso se invierte y los 3.7 ml de dióxido de carbono se descargan a los alveolos. De esta manera, 200 ml de dióxido de carbono por minuto en reposo y cantidades mucho mayores durante el ejercicio se transportan desde los tejidos a los pulmones y se excretan. Vale la pena señalar que en 24 h, la cantidad de dióxido de carbono equivale a más de 12 500 mEq de iones hidrógeno.

CUADRO 35-2 Destino del dióxido de carbono sanguíneo

En plasma
1. Disuelto
2. Formación de compuestos carbamino con proteínas plasmáticas
3. Hidratación, amortiguado con hidrogeniones, bicarbonato en plasma
En eritrocitos
1. Disuelto
2. Formación de carbamino-hemoglobina
3. Hidratación, amortiguado con hidrogeniones, 70% del bicarbonato ingresa al plasma
4. El cloruro ingresa a las células, aumentan los miliosmoles en las células

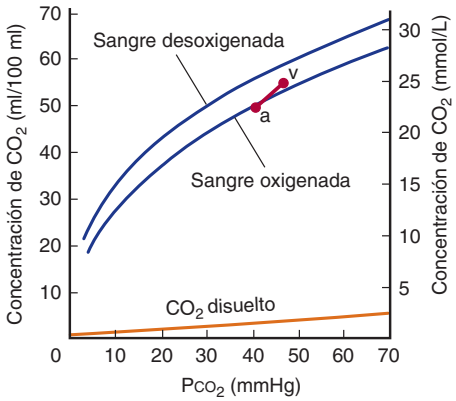


FIGURA 35-5 Curvas de disociación del dióxido de carbono (CO_2). El punto arterial (a) y el punto venoso (v) indican el contenido total de dióxido de carbono que hay en sangre arterial y sangre venosa en el ser humano normal en reposo. Nótese la baja cantidad de dicho gas que se disuelve (trazo anaranjado) en comparación con el que puede portarse por otros medios (cuadro 35-2). (Modificada con autorización de Schmidt RF, Thews G [eds.]: *Human Physiology*. Springer; 1983.)

EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO Y TRANSPORTE DE GAS

La principal fuente de ácidos en la sangre en estados normales es el metabolismo celular. Gran parte del dióxido de carbono formado por el metabolismo de los tejidos se hidrata hasta ácido carbónico (carbonato) y la carga total de hidrogeniones de esta fuente es mayor de 12 500 mEq/día. Sin embargo, la mayor parte del dióxido de carbono se excreta en los pulmones y pequeñas cantidades de los hidrogeniones restantes se excretan por los riñones.

AMORTIGUACIÓN EN LA SANGRE

Las variaciones de ácido y bases en la sangre están controladas por tres amortiguadores sanguíneos principales: 1) proteínas; 2) hemoglobina y 3) el sistema ácido carbónico-bicarbonato. Las **proteínas** plasmáticas son amortiguadores eficaces porque tanto sus grupos carboxilo libres como los amino libres se disocian:

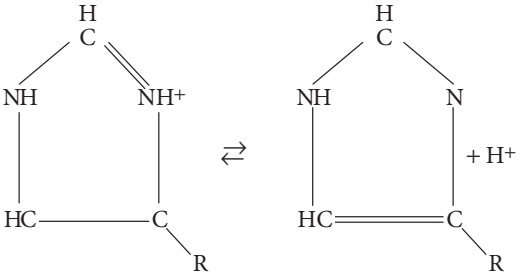
$$RCOOH \rightleftarrows RCOO^- + H^+$$

$$pH = pK'_{RCOOH} + \log \frac{[RCOO^-]}{[RCOOH]}$$

$$RNH_3^+ \rightleftarrows RNH_2 + H^+$$

$$pH = pK'_{RNH_3} + \log \frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]}$$

El segundo sistema amortiguador radica en la disociación de los grupos imidazol de los residuos de histidina en la **hemoglobina:**



En el intervalo de pH 7.0 a 7.7, los grupos carboxilo y amino libres de la hemoglobina contribuyen relativamente poco a su capacidad amortiguadora. Sin embargo, la molécula de hemoglobina contiene 38 residuos de histidina y, con base en esto, más el hecho de que la hemoglobina se encuentra en grandes cantidades, la hemoglobina sanguínea tiene una capacidad amortiguadora seis veces mayor que las proteínas plasmáticas. Además, la acción de la hemoglobina es única porque los grupos imidazol de la desoxihemoglobina (Hb) se disocian menos en comparación con los de la oxihemoglobina, lo cual hace de la desoxihemoglobina un ácido más débil y, por tanto, mejor amortiguador que la oxihemoglobina. Las curvas de ajustes o titulación de Hb y de HbO_2 **(fig. 35-6),** ilustran las diferencias en la capacidad de amortiguación de los hidrogeniones.

El tercer y principal sistema amortiguador en la sangre es el **sistema ácido carbónico-bicarbonato:**

$$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

La ecuación de Henderson-Hasselbach para este sistema es:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

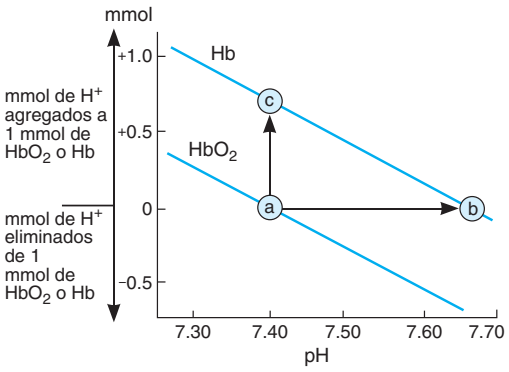


FIGURA 35-6 Curvas de cuantificación comparativa de hemoglobina oxigenada (HbO_2) y desoxihemoglobina (Hb). La flecha que va de *a* hacia *c* indica el número de milimoles adicionales de H^+ que puede amortiguar la hemoglobina, en comparación con una concentración similar de HbO_2 (es decir, no hay desplazamientos ni cambios en pH). La flecha que va de la letra *a* a la letra *b* indica el cambio de pH que surgiría con la desoxigenación de HbO_2 sin el aporte adicional de H^+.

La pK de este sistema en una solución ideal es bajo (cercano a 3), y la cantidad de ácido carbónico es pequeña y difícil de medir en situaciones idóneas. Sin embargo, en el organismo dicho ácido se encuentra en equilibrio con el dióxido de carbono:

$$H_2CO_3 \rightleftarrows CO_2 + H_2O$$

Si pK cambia a pK′ (constante de ionización aparente, la cual se distingue de la pK verdadera porque las condiciones de la solución son inferiores a las ideales) y el $[CO_2]$ se sustituye por $[H_2CO_3]$, la pK′ es de 6.1:

$$pH = 6.10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

La forma de esta ecuación con relevancia clínica es:

$$pH = 6.10 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0.0301\ P_{CO_2}}$$

ya que la cantidad de dióxido de carbono disuelto es proporcional a la presión parcial de este mismo y el coeficiente de solubilidad del dióxido de carbono en mmol/L/mmHg es de 0.0301. La concentración de bicarbonato no puede medirse de manera directa, pero el pH y la P_{CO_2} son sensibles de cuantificarse con exactitud adecuada mediante electrodos de vidrio para pH y dióxido de carbono y, entonces, es posible calcular el $[HCO_3^-]$.

La constante de ionización aparente de este sistema es baja en relación con el pH sanguíneo, pero es uno de los sistemas amortiguadores más eficaces del cuerpo porque la cantidad de dióxido de carbono disuelto se controla con la respiración (p. ej., en un sitema "abierto"). La regulación adicional de la concentración plasmática de bicarbonato ocurre en los riñones. Cuando se agregan hidrogeniones a la sangre, el bicarbonato disminuye conforme se forma más ácido carbónico. Si este último adicional no se convierte en dióxido de carbono y agua (H_2O), y el dióxido de carbono no se excreta por los pulmones, la concentración de ácido carbónico aumentaría. Sin la eliminación de CO_2 para reducir H_2CO_3, la adición suficiente de hidrogeniones que hubiera disminuido a la mitad la concentración plasmática de HCO_3^-, hubiese alterado el pH, de 7.4 a 6.0. Sin embargo, dicho incremento en la concentración de iones H^+ es tolerada porque: 1) el H_2CO_3 adicional que se forma, es eliminado y 2) el incremento de iones H^+ estimula la respiración y con ello hace que disminuya P_{CO_2} de tal forma que se elimina una parte de H_2CO_3 adicional. El pH neto después de un incremento en la concentración de H^+ como la mencionada en realidad es de 7.2 o 7.3.

Hay dos factores adicionales que hacen del sistema de ácido carbónico-bicarbonato un amortiguador biológico tan eficaz. Primero, la reacción $CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$ es lenta en ambos sentidos, a menos que esté presente la enzima **anhidrasa carbónica**. En el plasma no se detecta dicha enzima, pero hay abundancia de ella en los eritrocitos, lo cual confina espacialmente y controla la reacción. Segundo, la presencia de hemoglobina en la sangre aumenta la amortiguación del sistema porque se une con los hidrogeniones libres generados con la hidratación del dióxido de carbono y así es posible el movimiento del bicarbonato al plasma.

ACIDOSIS Y ALCALOSIS

El pH normal del plasma arterial es de 7.40 y el del plasma venoso un poco más bajo. Desde el punto de vista técnico, se considera que hay un descenso del pH por debajo de lo normal (**acidosis**) siempre que el pH sea inferior a 7.40, y que el pH es alto (**alcalosis**) siempre que la cifra sea mayor de 7.40. En la práctica, existen variaciones de hasta 0.05 unidades de pH sin efectos adversos. Los trastornos acidobásicos se dividen en cuatro categorías: acidosis respiratoria, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica y alcalosis metabólica. Además, estos trastornos pueden surgir combinados. En el **cuadro 35-3** se presentan algunos ejemplos de los trastornos acidobásicos.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

Cualquier aumento de P_{CO_2} arterial (p. ej., por arriba de 40 mmHg causado por hipoventilación) en el corto plazo culmina en **acidosis respiratoria.** No hay que olvidar que CO_2 que es retenido está en equilibrio con H_2CO_3, que a su vez está en equilibrio con HCO_3^-. El incremento eficaz en HCO_3^- plasmático significa que se alcanzó un nuevo equilibrio con pH menor. Esto puede representarse en una gráfica de la concentración plasmática de bicarbonato en comparación con el pH **(fig. 35-7)**. El cambio de pH observado con cualquier aumento de la P_{CO_2} durante la acidosis respiratoria depende de la capacidad de amortiguación de la sangre. Los cambios iniciales mostrados en la figura 35-7 son los que ocurren de manera independiente de cualquier mecanismo compensador; o sea, son los de la **acidosis respiratoria decompensada**.

CUADRO 35-3 pH plasmático, bicarbonato (HCO_3^-) y valores de PCO_2 en varios trastornos típicos del equilibrio acidobásico[a]

Condición	Plasma arterial pH	Plasma arterial HCO_3^- (mEq/L)	Plasma arterial P_{CO_2} (mmHg)	Causa
Normal	7.40	24.1	40	
Acidosis metabólica	7.28	18.1	40	Ingestión de NH_4Cl
	6.96	5.0	23	Acidosis diabética
Alcalosis metabólica	7.50	30.1	40	Ingestión de $NaHCO_3$
	7.56	49.8	58	Vómito prolongado
Acidosis respiratoria	7.34	25.0	48	Respiración de CO_2 al 7%
	7.34	33.5	64	Enfisema
Alcalosis respiratoria	7.53	22.0	27	Hiperventilación voluntaria
	7.48	18.7	26	Residir por 3 semanas a 4 000 m de altitud

[a]En los ejemplos de la acidosis diabética y vómito prolongado, hubo compensación respiratoria para la acidosis y alcalosis metabólicas primarias, y la P_{CO_2} se desvió de 40 mmHg. En los ejemplos de enfisema y gran altitud, ocurrió compensación renal para la acidosis y alcalosis respiratorias primarias y se generaron desviaciones del bicarbonato plasmático normal mayores de las que serían de otra manera. NH_4Cl, cloruro de amonio; $NaHCO_3^-$, bicarbonato de sódio; CO_2, dióxido de carbono.

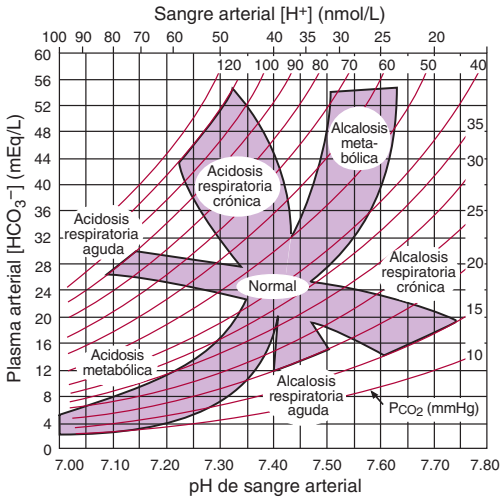


FIGURA 35-7 Nomograma acidobásico. Se muestran los cambios en la P_{CO_2} (líneas curvas), el bicarbonato (HCO_3^-) plasmático y el pH (concentración de hidrogeniones [H^+]) de la sangre arterial en la acidosis y la alcalosis respiratorias y metabólicas. Nótense los cambios en el bicarbonato y el pH conforme se compensan la acidosis y la alcalosis respiratorias agudas, lo cual produce sus contrapartes crónicas. (Reproducido con autorización de Brenner BM, Rector Fc Jr. (eds.): *Brenner and Rector´s The Kidney*, 7th ed. St. Louis, MO: Saunders, 2004.)

ALCALOSIS RESPIRATORIA

Cualquier decremento a corto plazo en la ventilación que disminuya la P_{CO_2} por debajo de la necesaria para el intercambio adecuado de dióxido de carbono (o sea, menor de 35 mmHg) causa **alcalosis respiratoria**. El decremento de dióxido de carbono desvía el equilibrio del sistema ácido carbónico-bicarbonato para disminuir de manera efectiva la concentración de hidrogeniones y aumentar el pH. Como en la acidosis respiratoria, los cambios iniciales en el pH correspondientes a la alcalosis respiratoria (fig. 35-7) ocurren de manera independiente a cualquier mecanismo de compensación y, por tanto, se refieren a la **alcalosis respiratoria decompensada**.

ACIDOSIS Y ALCALOSIS METABÓLICAS

Los cambios en el pH sanguíneo también pueden ser resultado de un mecanismo no respiratorio. La **acidosis metabólica** (o acidosis no respiratoria) aparece cuando se agregan ácidos fuertes a la sangre. Por ejemplo, si se ingiere gran cantidad de ácido (p. ej., sobredosis de ácido acetilsalicílico), los ácidos de la sangre aumentan con rapidez. El ácido carbónico que se forma, se convierte en agua y dióxido de carbono, y este se excreta pronto por vía pulmonar. Esta es la situación en la **acidosis metabólica decompensada** (fig. 35-7). Nótese que en contraste con la acidosis respiratoria, la P_{CO_2} no cambia y la variación hacia la acidosis metabólica ocurre a lo largo de la línea isobárica **(fig. 35-8)**. Cuando la concentración de hidrogeniones libres cae a causa de la adición de álcali o, más a menudo, por eliminación de grandes cantidades de ácido (p. ej., después del vómito), se produce **alcalosis metabólica**. En la alcalosis metabólica decompensada, el pH aumenta a lo largo de la línea isobárica (figs. 35-7 y 35-8).

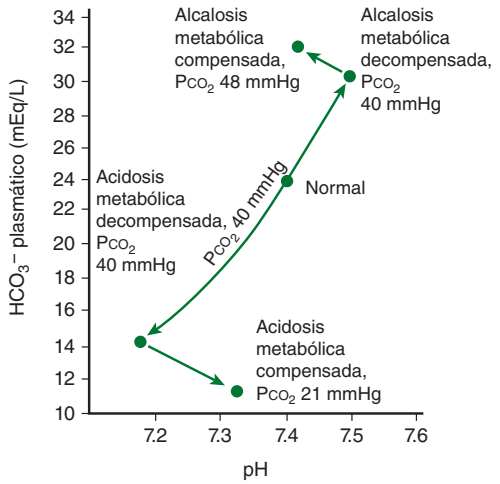


FIGURA 35-8 Trayectos acidobásicos durante la acidosis metabólica. Se grafican los cambios en el pH plasmático verdadero, bicarbonato y P_{CO_2} en reposo; durante la acidosis y la alcalosis metabólicas y después de la compensación respiratoria. La acidosis o la alcalosis metabólicas generan cambios en el pH sobre la línea isobárica de la P_{CO_2} (línea de en medio). La compensación respiratoria mueve el pH hacia la normalidad mediante alteración de la P_{CO_2} (flechas de arriba y abajo). (Modificado con autorización de Davenport HW: *The ABC of Acid-Base Chemistry,* 6th ed. University of Chicago Press; 1974.)

COMPENSACIONES RESPIRATORIA Y RENAL

Como se describió antes, la acidosis y la alcalosis descompensadas se ven pocas veces a causa de los sistemas de compensación. Dos de estos son muy importantes y corresponden a la **compensación respiratoria** y la **compensación renal**.

El aparato respiratorio compensa la acidosis o la alcalosis metabólicas mediante la modificación ventilatoria y, por consiguiente, la P_{CO_2} cambia de modo directo el pH sanguíneo. Los mecanismos respiratorios tienden a ser rápidos. Como respuesta a la acidosis metabólica, la ventilación se incrementa; esto disminuye la P_{CO_2} (p. ej., de 40 a 20 mmHg), con aumento subsiguiente en el pH hacia la normalidad (fig. 35-8). Como respuesta a la alcalosis metabólica, se reduce la ventilación, la P_{CO_2} se incrementa y hay un descenso consecuente en el pH. Como la compensación respiratoria es una respuesta rápida, la representación gráfica en la figura 35-8 subraya el ajuste del pH sanguíneo en dos pasos. En realidad, en cuanto inicia la acidosis metabólica, se induce la compensación respiratoria y el pH se protege contra las amplias desviaciones mostradas.

Para la compensación completa de la acidosis-alcalosis respiratoria o metabólica, se fomentan los mecanismos de amortiguación renales. Los riñones responden a la acidosis mediante la secreción activa de ácidos fijos al tiempo que retienen el bicarbonato filtrado. En contraste, los riñones reaccionan a la alcalosis con decremento de la secreción de hidrogeniones y de la retención del bicarbonato filtrado.

Las células del túbulo renal tienen anhidrasa carbónica activa, por lo cual pueden generar hidrogeniones y bicarbonato a partir de dióxido de carbono. Como respuesta a la acidosis, estas células secretan hidrogeniones hacia el líquido tubular a cambio de sodio, mientras absorben de manera activa el bicarbonato hacia el capilar peritubular; por cada hidrogenión secretado, se agregan una molécula de ion sodio y una de bicarbonato a la sangre. El resultado de esta compensación renal de la acidosis respiratoria se muestra de manera gráfica en el cambio de acidosis respiratoria aguda a crónica en la figura 35-7. Por el contrario, en la reacción a la alcalosis los riñones disminuyen la secreción de hidrogeniones y deprimen la reabsorción de bicarbonato. El resultado de esta compensación renal ante la alcalosis respiratoria se muestra de manera gráfica en la desviación de la alcalosis respiratoria aguda a la crónica en la figura 35-7. En el **recuadro clínico 35-2** se exponen las valoraciones clínicas del estado acidobásico y en el capítulo 38 se revisa con mayor detalle la participación de los riñones en la homeostasia acidobásica.

HIPOXIA

La **hipoxia** es la deficiencia de oxígeno en los tejidos. Es un término más correcto que **anoxia**, ya que rara vez hay ausencia completa de oxígeno en aquéllos.

Se han usado muchas otras clasificaciones, pero dicha división todavía tiene utilidad considerable si se mantienen presentes las

RECUADRO CLÍNICO 35-2

Valoración clínica del estado acidobásico

En la valoración de trastornos del equilibrio acidobásico, es importante conocer el pH y el contenido de bicarbonato en el plasma arterial. Son factibles las mediciones confiables de pH con un medidor de pH y un electrodo de vidrio para pH. Si se usa el pH y una medición directa de la P_{CO_2} con un electrodo para dióxido de carbono, es posible calcular la concentración de bicarbonato. La P_{CO_2} es 7 a 8 mmHg mayor y el pH es de 0.03 a 0.04 unidades más bajo en el plasma venoso comparado con el arterial porque la sangre venosa contiene el dióxido de carbono que se transporta de los tejidos a los pulmones. Por tanto, la concentración calculada de bicarbonato es casi 2 mmol/L mayor. Sin embargo, si se mantiene esto presente, la sangre venosa de flujo libre puede sustituirse por sangre arterial en la mayor parte de las situaciones clínicas.

Una medición que posee algún valor en el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica es la **brecha aniónica**. Esta brecha, que es un término más bien erróneo, se refiere a la diferencia entre la concentración de cationes distintos al ion Na^+ y la concentración de aniones distintos al Cl^- y al HCO_3^- en plasma. En su mayor parte, aquélla consiste en proteínas en su forma aniónica, fosfato dibásico (HPO_4^{2-}), sulfato (SO_4^{2-}) y ácidos orgánicos; el valor normal es 12 mEq/L. Este aumenta cuando disminuye la concentración plasmática de iones de potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}) o magnesio (Mg^+); si la concentración o la carga de las proteínas plasmáticas se incrementan, o cuando se acumulan en la sangre aniones orgánicos, como lactato o aniones extraños. Dicho valor se reduce cuando aumentan los cationes o si la albúmina plasmática disminuye. La brecha aniónica se incrementa en la acidosis metabólica por cetoacidosis, acidosis láctica y otras modalidades de acidosis en las cuales aumentan los aniones orgánicos.

definiciones de los términos. Las cuatro categorías son: 1) **hipoxemia** (referida a veces como **hipoxia hipóxica**), en la cual disminuye la Po_2 de la sangre arterial; 2) **hipoxia anémica**, donde la Po_2 es normal, pero la cantidad de hemoglobina disponible para transportar el oxígeno es baja; 3) **hipoxia isquémica** o **por estancamiento**, en la cual el flujo sanguíneo a un tejido es tan bajo que no llega suficiente oxígeno, a pesar de la Po_2 y la concentración de hemoglobina normales, y 4) **hipoxia histotóxica**, en la que la cantidad de oxígeno que llega al tejido es adecuada, pero por la acción de un agente tóxico, las células del tejido no pueden utilizar el oxígeno que les llega. En el **recuadro clínico 35-3** se presentan algunos efectos específicos de la hipoxia en las células y los tejidos.

HIPOXEMIA

Por definición, la hipoxemia es un trastorno por descenso de la Po_2 arterial. Constituye un problema en las personas normales en grandes altitudes; también es una complicación de la neumonía y diversas enfermedades más del sistema respiratorio.

EFECTOS DE LA DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN BAROMÉTRICA

La composición del aire es la misma, pero la presión barométrica total se reduce conforme aumenta la altitud **(fig. 35-9)**. Por tanto, la Po_2 también disminuye. A 3 000 m (10 000 pies) sobre el nivel del mar, la Po_2 alveolar es cercana a 60 mmHg y existe una estimulación hipóxica suficiente de los quimiorreceptores para inducir un aumento definitivo en la ventilación. Conforme se asciende más, la Po_2 alveolar disminuye con menor rapidez y la Pco_2 se reduce un poco por la hiperventilación. La caída que resulta en la Pco_2 arterial produce alcalosis respiratoria. Varios mecanismos de compensación operan algún tiempo para aumentar la tolerancia a la altitud (**aclimatación**), pero en sujetos no aclimatados, los síntomas mentales, como irritabilidad, aparecen cerca de los 3 700 m. A 5 500 m, los síntomas hipóxicos son graves y a una altitud mayor de 6 100 m (20 000 pies) casi siempre se pierde el estado de conciencia.

SÍNTOMAS HIPÓXICOS Y RESPIRACIÓN DE OXÍGENO

Algunos de los efectos de las grandes altitudes se pueden corregir si se respira oxígeno puro (100%). En la situación mencionada, la tensión atmosférica total se torna el factor limitante para tolerar la altura.

La presión parcial del vapor de agua en el aire alveolar es constante en 47 mmHg y la de dióxido de carbono normal corresponde a 40 mmHg; por esto, la presión barométrica más baja a la cual es posible obtener una Po_2 alveolar normal de 100 mmHg es de 187 mmHg, la que existe a una altura cercana a 10 400 m (34 000 pies). A una mayor altitud, el aumento de la ventilación causado por el descenso de la Po_2 alveolar reduce un poco la Pco_2 alveolar, pero la Po_2 máxima que puede obtenerse cuando se respira oxígeno al 100% con la presión barométrica ambiental de 100 mmHg a 13 700 m es cercana a 40 mmHg. A los 14 000 m, se pierde el estado de conciencia aunque se proporcione oxígeno al 100%. A 19 200 m la presión barométrica es de 47 mmHg y con esa presión o una inferior, los líquidos corporales hierven a temperatura corporal. Sin embargo, el asunto es académico porque cualquier individuo expuesto a una presión tan baja estaría muerto por hipoxia antes que las burbujas de vapor pudieran causar la muerte.

Por supuesto que puede crearse una atmósfera artificial alrededor de un individuo; en una sala o una cabina presurizada con oxígeno y un sistema para eliminar el dióxido de carbono, es posible ascender a cualquier altitud y vivir en el vacío del espacio interplanetario. En el **recuadro clínico 35-4** se describen algunos efectos tardíos de las grandes altitudes.

RECUADRO CLÍNICO 35-3

Efectos de la hipoxia en las células y algunos tejidos

Efectos en las células

La hipoxia induce la producción de factores de trascripción (**factores inducibles por hipoxia [HIF]**). Están conformados por subunidades α y β. En tejidos con oxigenación normal, las subunidades α se unen rápidamente a ubiquitina y se destruyen. Sin embargo, en las células hipóxicas las subunidades α se dimerizan con las subunidades β y los dímeros activan los genes que producen factores angiógenos y eritropoyetina.

Efectos en el cerebro

En la hipoxemia y otras presentaciones generalizadas de hipoxia, el cerebro se afecta primero. Un descenso súbito en la Po_2 inspirada a menos de 20 mmHg, que ocurre por ejemplo cuando se pierde de pronto la presión en la cabina de un avión que vuela a más de 16 000 m, genera estado de inconsciencia en 10 a 20 s y muerte en 4 a 5 min. La hipoxia menos grave causa diversas alteraciones mentales, parecidas a las producidas por el alcohol: deterioro del juicio, somnolencia, amortiguación de la sensibilidad al dolor, excitación, desorientación, pérdida de la noción del tiempo y cefalea. Otros síntomas incluyen anorexia, náusea, vómito, taquicardia y, cuando la hipoxia es grave, hipertensión. La frecuencia respiratoria se incrementa en proporción a la gravedad de la hipoxia en las células del quimiorreceptor carotídeo.

Estimulación respiratoria

Por definición, la **disnea** es la respiración difícil o laboriosa en la cual la persona está consciente de la falta de aliento; la **hiperpnea** es un término general para referirse al aumento de la frecuencia respiratoria, sin importar las sensaciones subjetivas del sujeto. La **taquipnea** es la respiración rápida y superficial. En general, un individuo normal no está consciente de la respiración hasta que la ventilación se duplica, y la respiración no es incómoda hasta que la ventilación aumenta al triple o cuádruple. El que cierto grado de ventilación sea o no incómodo también parece depender de varios factores más. La hipercapnia y, en menor medida, la hipoxia causan disnea. Un factor adicional es el esfuerzo implicado en el desplazamiento del aire dentro y fuera de los pulmones (el trabajo respiratorio).

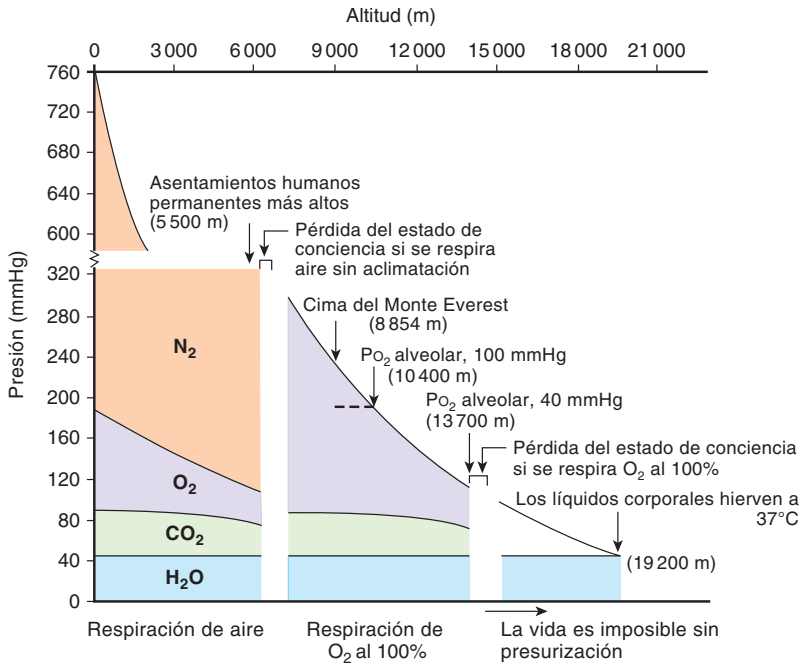


FIGURA 35-9 Composición del aire alveolar en individuos que respiran aire (0-6 100 m) y oxígeno al 100% (6 100-13 700 m). La P_{O_2} alveolar mínima que un sujeto no aclimatado puede tolerar sin perder el estado de conciencia es de 35 a 40 mmHg. Nótese que conforme aumenta la altitud, la P_{CO_2} alveolar disminuye por la hiperventilación consecutiva a la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos. El descenso en la presión barométrica con el aumento de altitud no es lineal, ya que es compresible.

ACLIMATACIÓN

La aclimatación a la altura se debe a la operación de varios mecanismos compensadores. La alcalosis respiratoria generada por la hiperventilación desplaza la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina a la izquierda, pero un aumento concomitante en el 2,3-difosfoglicerato eritrocítico tiende a disminuir la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. El efecto neto es un pequeño incremento en la P_{50}. El descenso de la afinidad por el oxígeno, hace a este más disponible para los tejidos. Sin embargo, el valor del aumento en la P_{50} es limitado porque cuando la P_{O_2} arterial se reduce mucho, la disminución de la afinidad por el oxígeno también interfiere con la captación de este por la hemoglobina en los pulmones.

La respuesta ventilatoria inicial al aumento de altitud es relativamente pequeña, ya que la alcalosis tiende a contrarrestar el efecto estimulante de la hipoxia. Sin embargo, la ventilación aumenta de forma constante en los cuatro días siguientes **(fig. 35-10)** porque el transporte activo de hidrogeniones al LCR o tal vez debido a la aparición de acidosis láctica en el cerebro inducen un descenso en el pH del líquido cefalorraquídeo que aumenta la respuesta a la hipoxia. Después de cuatro días, la reacción ventilatoria empieza a disminuir despacio, pero se requieren años de residencia a grandes altitudes para que se reduzca hasta el valor inicial. Si es que se alcanza.

La secreción de eritropoyetina aumenta pronto cuando se asciende a una gran altitud y luego disminuye un poco en los cuatro días siguientes, conforme la respuesta ventilatoria se incrementa y la P_{O_2} arterial se eleva. El incremento en los eritrocitos circulantes estimulado por la eritropoyetina inicia en dos a tres días y se sostiene mientras el sujeto permanezca a gran altitud. También se observan cambios compensadores en los tejidos. Aumenta la cantidad de mitocondrias, las cuales constituyen el sitio de las reacciones oxidativas; la mioglobina se incrementa, lo cual facilita el desplazamiento de oxígeno a los tejidos. El contenido hístico de citocromooxidasa también se eleva.

La eficacia del proceso de aclimatación se comprueba por la presencia de asentamientos humanos permanentes en los Andes y la cordillera del Himalaya, a alturas superiores a 5 500 m (18 000 pies). Los nativos de esas villas tienen tórax en tonel y policitemia marcada. Sus valores de P_{O_2} alveolar son bajos, pero en casi todos los demás aspectos, son notablemente normales.

ENFERMEDADES QUE CAUSAN HIPOXEMIA

La hipoxemia es la presentación observada más a menudo en clínica. Las enfermedades que la causan pueden dividirse en aquéllas con deficiencia del aparato de intercambio gaseoso; aquellas, como la cardiopatía congénita en la cual se desvían grandes cantidades de sangre del lado venoso de la circulación al arterial, y aquellas donde falla la bomba respiratoria. La insuficiencia pulmonar ocurre cuando trastornos, como la fibrosis pulmonar, originan bloqueo alveolocapilar, o cuando hay desequilibrio entre ventilación y perfusión. La falla de la bomba se debe a la fatiga de los músculos respiratorios en trastornos en los cuales aumenta el trabajo respiratorio o en caso de diversos defectos mecánicos, como neumotórax u obstrucción bronquial que limitan la ventilación. Asimismo, la falla de la bomba tal vez sea resultado de anomalías en los mecanismos nerviosos que

RECUADRO CLÍNICO 35-4

Efectos tardíos de las grandes altitudes

Cuando llegan a un sitio a gran altitud, muchos individuos presentan "mal de montaña" pasajero. Este síndrome aparece 8 a 24 h después del arribo y dura cuatro a ocho días. Se caracteriza por cefalea, irritabilidad, insomnio, disnea, náusea y vómito. Se desconoce su causa, pero parece vincularse con edema cerebral. La P_{O_2} baja de las grandes altitudes causa dilatación arteriolar y si la autorregulación cerebral no compensa, hay un aumento en la presión capilar que favorece la elevación de la trasudación de líquido hacia el tejido cerebral.

Dos síndromes más graves acompañan a las enfermedades de grandes altitudes: **el edema cerebral de grandes alturas y el edema pulmonar de grandes alturas.** En el primero, la fuga capilar del mal de montaña progresa a edema cerebral evidente con ataxia, desorientación y, en algunos casos, con coma y muerte por hernia encefálica a través de la tienda del cerebelo. El edema pulmonar de gran altitud es el edema en parches en los pulmones, el cual se acompaña de hipertensión pulmonar marcada que aparece a grandes altitudes. Se argumenta que ocurre porque no todas las arterias pulmonares tienen músculo liso suficiente para constreñirse en respuesta a la hipoxia, y en los capilares alimentados por esas arterias el aumento general en la presión arterial pulmonar induce elevación de la presión capilar que rompe las paredes de aquéllos (falla de tensión).

AVANCES TERAPÉUTICOS

Todas las modalidades de enfermedad por gran altitud se benefician con el descenso a una menor altitud y con la administración del diurético acetazolamida. Este fármaco inhibe la anhidrasa carbónica, $PaCO_3$, lo cual estimula la respiración, aumenta la PCO_2 y reduce la formación de líquido cefalorraquídeo. Cuando el edema cerebral es marcado, a menudo se proporcionan también grandes dosis de glucocorticoides. El mecanismo de acción de estos se desconoce. En el edema pulmonar por gran altitud, es esencial la atención expedita con oxígeno y, si está disponible, una cámara hiperbárica. Ahora existen cámaras hiperbáricas portátiles en varias áreas de la montaña. También es útil la nifedipina, un bloqueador de los conductos de calcio que disminuye la presión arterial pulmonar.

controlan la ventilación, como depresión de las neuronas respiratorias en el bulbo raquídeo por morfina y otros fármacos. A continuación se describen algunas causas específicas de la hipoxemia.

CORTOCIRCUITOS VENOARTERIALES

Cuando una anomalía cardiovascular, como la comunicación interauricular, permite que grandes cantidades de sangre venosa no oxigenada eviten el paso por los capilares pulmonares y diluyan la sangre oxigenada en las arterias sistémicas ("cortocircuito de derecha a izquierda"), resulta hipoxemia crónica y cianosis (**cardiopatía congénita cianótica**). La administración de oxígeno puro (100%) aumenta el contenido de oxígeno en el aire alveolar, pero ejerce poco efecto en la hipoxia por cortocircuitos venoarteriales; esto se debe a que la sangre venosa desoxigenada no tiene la oportunidad de llegar al pulmón para ser oxigenada.

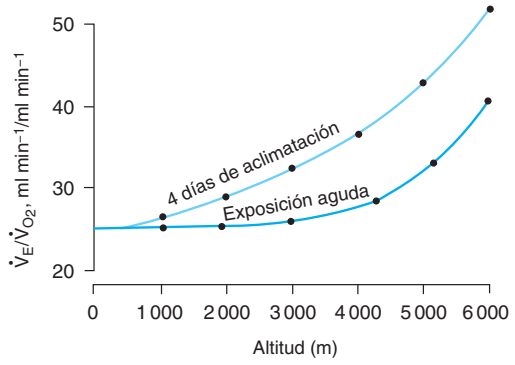
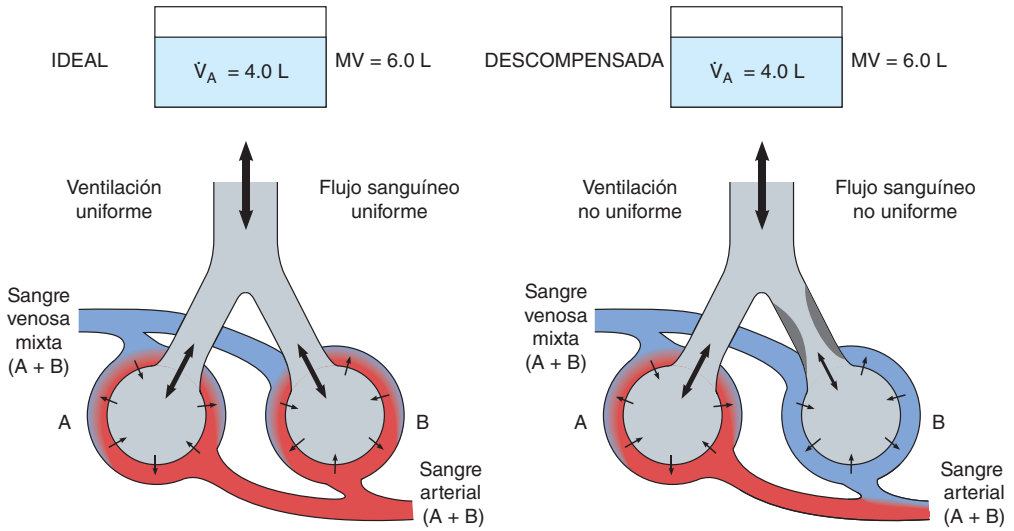


FIGURA 35-10 Efecto de la aclimatación en la respuesta ventilatoria a varias altitudes. $\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$ es el equivalente ventilatorio, es decir, la proporción entre el volumen espirado por minuto ($\dot{V}_E$) y el consumo de oxígeno ($\dot{V}_{O_2}$). (Reproducido con autorización de Lenfant C, Sullivan K: Adaptation to high altitude. N Engl J Med 1971, June 10;284(23)1298-1309.)

DESEQUILIBRIO ENTRE VENTILACIÓN Y PERFUSIÓN

El desequilibrio referido en parches es, por mucho, la causa más frecuente de hipoxemia en situaciones clínicas. En enfermedades que impiden la ventilación de algunos alveolos, la proporción entre ventilación y flujo sanguíneo en distintas partes de los pulmones determina la magnitud del declive en laP_{O_2} arterial. Si hay perfusión en los alveolos no ventilados, la parte del pulmón con flujo sanguíneo, pero sin ventilación, en realidad es un cortocircuito de derecha a izquierda que vacía sangre no oxigenada al lado izquierdo del corazón. Son más frecuentes los grados menores de desequilibrio en la ventilación-perfusión. En el ejemplo de la **figura 35-11**, el segmento de ventilación-perfusión equilibrado en la mitad izquierda ilustra una distribución uniforme durante todo el intercambio gaseoso. Sin embargo, cuando la ventilación no está en equilibrio con la perfusión, se compromete el intercambio de oxígeno. Hay que destacar que los alveolos subventilados (B) tienen P_{O_2} alveolar bajo, en tanto que los alveolos sobreventilados (A) tienen P_{O_2} alveolar alto, pero ambos tienen el mismo flujo sanguíneo. Sin embargo, la falta de saturación de la hemoglobina en la sangre que proviene de B no se compensa del todo por la mayor saturación de la sangre proveniente de A, ya que en condiciones normales la hemoglobina se halla casi saturada en los pulmones y una P_{O_2} arterial más alta agrega solo un poco más de oxígeno a la hemoglobina del que ya transporta. Por consiguiente, la sangre arterial no se satura. Por otro lado, el contenido de dióxido de carbono en



	A	B	A + B
Ventilación alveolar (L/min)	2.0	2.0	4.0
Flujo sanguíneo pulmonar (L/min)	2.5	2.5	5.0
Índice ventilación/flujo sanguíneo	0.8	0.8	0.8
Saturación venosa mixta de O_2 (%)	75.0	75.0	75.0
Saturación arterial del O_2 (%)	97.4	97.4	97.4
Presión venosa mixta de O_2 (mmHg)	40.0	40.0	40.0
Presión alveolar de O_2 (mmHg)	104.0	104.0	104.0
Presión arterial de O_2 (mmHg)	104.0	104.0	104.0

	A	B	A + B
Ventilación alveolar (L/min)	3.2	0.8	4.0
Flujo sanguíneo pulmonar (L/min)	2.5	2.5	5.0
Índice ventilación/flujo sanguíneo	1.3	0.3	0.8
Saturación venosa mixta de O_2 (%)	75.0	75.0	75.0
Saturación arterial del O_2 (%)	98.2	91.7	95.0
Presión venosa mixta de O_2 (mmHg)	40.0	40.0	40.0
Presión alveolar de O_2 (mmHg)	116.0	66.0	106.0
Presión arterial de O_2 (mmHg)	116.0	66.0	84.0

FIGURA 35-11 Comparación de las relaciones entre ventilación y flujo sanguíneo en los estados de salud y de enfermedad. Izquierda: relación "ideal" ventilación-flujo sanguíneo. **Derecha:** ventilación no uniforme y flujo sanguíneo uniforme, descompensado. $\dot{V}_A$, ventilación alveolar; MV, volumen respiratorio por minuto. (Reproducido con autorización de Comroe JH Jr, *et al.*: *The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*, 2nd ed. Year Book, 1962.)

la sangre arterial casi siempre es normal en tales situaciones, ya que la pérdida adicional de dicho gas en las regiones demasiado ventiladas puede equilibrar la pérdida menor en las áreas hipoventiladas.

OTRAS FORMAS DE HIPOXIA

HIPOXIA ANÉMICA

La hipoxia causada por anemia no es tan grave en reposo, a menos que la deficiencia de hemoglobina sea marcada, ya que el 2,3-difosfoglicerato de los eritrocitos aumenta. Sin embargo, los pacientes anémicos pueden tener dificultad considerable durante el ejercicio por la capacidad limitada para aumentar el aporte de oxígeno a los tejidos activos **(fig. 35-12)**.

INTOXICACIÓN POR MONÓXIDO DE CARBONO

En el organismo se forman pequeñas cantidades de monóxido de carbono (CO) y es probable que este gas funcione como mensajero químico en el cerebro y otros sitios; en mayores cantidades, es tóxico. Fuera del cuerpo, este compuesto se forma por la combustión incompleta del carbono. Los griegos y los romanos lo usaban para ejecutar criminales; hoy en día, genera más muertes que cualquier otro gas. La intoxicación por monóxido de carbono se ha vuelto menos frecuente en Estados Unidos desde que el gas natural, que no contiene monóxido de carbono, sustituyó a los gases artificiales,

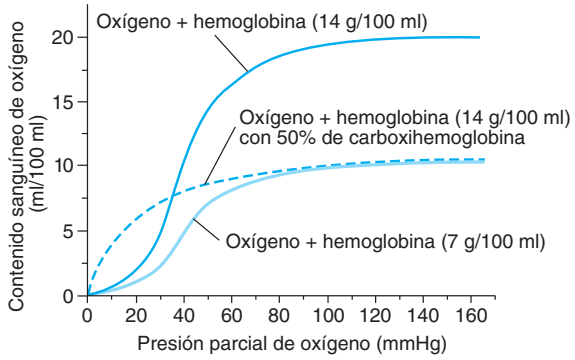


FIGURA 35-12 Efectos de la anemia y el monóxido de carbono (CO) en la unión de hemoglobina con oxígeno. Curva de disociación normal de oxihemoglobina (hemoglobina, 14 g/100 ml) comparada con anemia (hemoglobina, 7 g/100 ml) y con las curvas de disociación de oxihemoglobina en intoxicación con monóxido de carbono (50% de carboxihemoglobina). Nótese que la curva de intoxicación con monóxido de carbono se desvía a la izquierda en caso de anemia. (Reproducido con autorización de Leff AR, Schumacker PT: *Respiratory Physiology: Basics and Applications*. Saunders, 1993.)

como el de carbón, que contiene grandes cantidades de este compuesto. Sin embargo, el escape de las máquinas a gasolina contiene 6% o más de monóxido de carbono.

Este último es tóxico pues reacciona con la hemoglobina para formar **carboxihemoglobina (COHb),** la cual no capta oxígeno (fig. 35-12). La intoxicación por monóxido de carbono a menudo se lista como una modalidad de hipoxia anémica porque la cantidad de hemoglobina que puede transportar oxígeno está reducida, pero el contenido total de hemoglobina en sangre no se modifica con el monóxido de carbono. La afinidad de la hemoglobina por este último es 210 veces mayor que su afinidad por oxígeno, y la carboxihemoglobina libera el monóxido de carbono muy despacio. Una dificultad adicional es que en presencia de carboxihemoglobina, la curva de disociación de la oxihemoglobina (HbO_2) restante se desvía a la izquierda, lo cual disminuye la cantidad de oxígeno liberado. Por esta razón, un sujeto anémico con 50% de la cantidad normal de oxihemoglobina puede realizar un trabajo moderado, mientras un individuo con reducción de oxihemoglobina al mismo nivel por la formación de carboxihemoglobina presenta una incapacidad grave.

Debido a la afinidad del monóxido de carbono por la hemoglobina, la formación de carboxihemoglobina ocurre cuando la P_{CO_2} alveolar es mayor de 0.4 mmHg. Sin embargo, la cantidad de carboxihemoglobina formada depende de la duración de la exposición al monóxido de carbono, de la concentración de este en el aire inspirado y de la ventilación alveolar.

El monóxido de carbono también es tóxico para los citocromos de los tejidos, pero la cantidad necesaria de dicho compuesto para intoxicar los citocromos es 1 000 veces mayor que la dosis letal; por tanto, la toxicidad hística no participa en la intoxicación clínica por monóxido de carbono.

Los síntomas de intoxicación con este último son los de cualquier tipo de hipoxia, en especial cefalea y náusea, pero la estimulación respiratoria es baja, ya que en la sangre arterial, la P_{O_2} permanece normal; por esto, los quimiorreceptores carotídeos y aórticos no se estimulan. El color rojo cereza de la carboxihemoglobina es visible en piel, lechos ungueales (tejido sobre el que descansan las uñas) y mucosas. La muerte se produce cuando cerca de 70 a 80% de la hemoglobina circulante se convierte en carboxihemoglobina. Los síntomas generados por la exposición crónica a concentraciones no letales de monóxido de carbono son los del daño cerebral progresivo, los cuales incluyen cambios mentales y a veces un estado similar al parkinsonismo.

El tratamiento de la intoxicación con monóxido de carbono consiste en terminación inmediata de la exposición y con apoyo ventilatorio adecuado, con respiración asistida en caso necesario. Es preferible la ventilación con oxígeno a aquélla con aire fresco, ya que el oxígeno acelera la disociación de la carboxihemoglobina. La oxigenación hiperbárica (véase más adelante) es útil en esta situación.

HIPOXIA ISQUÉMICA

La hipoxia isquémica, o hipoxia por estancamiento, se debe a la circulación lenta y es un problema en órganos, como riñones y corazón, durante el choque. El hígado y tal vez el cerebro se dañan con la hipoxia por hipoperfusión que hay en la insuficiencia cardiaca congestiva. El flujo sanguíneo pulmonar normal es muy alto y es necesaria la hipotensión prolongada para producir un daño significativo. No obstante, el colapso circulatorio prolongado puede ocasionar síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS).

HIPOXIA HISTOTÓXICA

La hipoxia originada por la inhibición de los procesos oxidativos en los tejidos casi siempre es resultado de la intoxicación por cianuro. El cianuro inhibe la citocromooxidasa y tal vez otras enzimas. El tratamiento de dicha intoxicación incluye azul de metileno o nitritos; estos actúan mediante la formación de **metahemoglobina**, la cual luego reacciona con el cianuro para formar **cianometahemoglobina**, un compuesto no tóxico. Por supuesto, la intensidad del tratamiento con tales sustancias está limitada por la cantidad de metahemoglobina que puede formarse de manera segura. La oxigenación hiperbárica también es útil.

TRATAMIENTO DE LA HIPOXIA CON OXÍGENO

La administración de mezclas gaseosas ricas en oxígeno tiene muy poco valor en la hipoxia por hipoperfusión, anémica o histotóxica porque lo único que puede lograrse de este modo es un aumento en la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre arterial. Esto también se aplica a la hipoxemia cuando se debe a la desviación de sangre venosa no oxigenada fuera de los pulmones. En otras modalidades de hipoxemia, el oxígeno es muy provechoso. Los regímenes terapéuticos que emplean una concentración de oxígeno menor de 100% son valiosos en las etapas aguda y crónica, y la utilización de oxígeno de esta forma las 24 h del día durante dos años disminuye significativamente la mortalidad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La toxicidad y las medidas terapéuticas con oxígeno se describen en el **recuadro clínico 35-5**.

HIPERCAPNIA E HIPOCAPNIA

HIPERCAPNIA

Al principio, la retención de dióxido de carbono en el cuerpo (**hipercapnia**) estimula la respiración. La retención de cantidades mayores produce síntomas como confusión, disminución de la agudeza sensitiva y, finalmente, coma, con depresión respiratoria y muerte, por la menor actividad del sistema nervioso central. En individuos con los síntomas mencionados se advierte incremento extraordinario de P_{CO_2} y acidosis respiratoria intensa. Se excretan grandes cantidades de bicarbonato, pero es más lo que se reabsorbe, lo cual eleva el bicarbonato plasmático y compensa de manera parcial la acidosis.

El dióxido de carbono es con mucho más soluble comparado con el oxígeno, por lo cual la hipercapnia rara vez constituye un problema en pacientes con fibrosis pulmonar. Sin embargo, esta aparece en la desigualdad entre ventilación y perfusión, y también cuando por cualquier razón la ventilación alveolar es inadecuada en las diversas presentaciones de la falla de bomba. Se exacerba cuando la producción de dióxido de carbono aumenta. Por ejemplo, en pacientes febriles hay incremento de 13% en la generación de dióxido de carbono por cada incremento de 1°C en la temperatura, y el consumo elevado de carbohidratos aumenta la producción de dióxido

RECUADRO CLÍNICO 35-5

Administración de oxígeno y su toxicidad potencial

Resulta interesante que aunque el oxígeno es necesario para la vida de los organismos aerobios, también es tóxico. De hecho, está demostrado que el oxígeno al 100% tiene efectos tóxicos, no solo en animales, sino también en bacterias, hongos, células animales en cultivo y plantas. La toxicidad parece deberse a la generación de especies reactivas de oxígeno, incluidos el anión superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Cuando se proporciona oxígeno al 80 a 100% en seres humanos por periodos de 8 h o más, las vías respiratorias se irritan, lo cual causa molestia retroesternal, congestión nasal, irritación faríngea y tos.

Algunos lactantes tratados con oxígeno por síndrome de insuficiencia respiratoria generan un trastorno caracterizado por quistes y densidades pulmonares (**displasia broncopulmonar**). Este síndrome quizá sea una manifestación de la toxicidad del oxígeno. Otra complicación en estos lactantes es la **retinopatía de la premadurez (fibroplasia retrolenticular)**, que es la formación de tejido vascular opaco en los ojos que puede ocasionar alteraciones visuales graves. Los receptores retinianos maduran desde el centro a la periferia de la retina y utilizan cantidades considerables de oxígeno. Esto hace que la retina se vascularice de manera ordenada. El tratamiento con oxígeno antes que se complete la maduración aporta el oxígeno necesario a los fotorreceptores y, por consiguiente, no se desarrolla el tipo vascular normal. La evidencia indica que este trastorno puede prevenirse o aminorarse con la administración de vitamina E, la cual genera un efecto antioxidante y, en animales, con inhibidores de la hormona del crecimiento.

La utilización de oxígeno al 100% a una presión alta acelera el inicio de la toxicidad por oxígeno, con la producción no solo de irritación traqueobronquial, sino también de sacudidas musculares, zumbido en los oídos, mareo, crisis convulsivas y coma. La velocidad a la cual surgen estos síntomas es proporcional a la presión con la que se administra el oxígeno; por ejemplo, a 4 atm, los síntomas aparecen en 50% de los sujetos en 30 min, en tanto a 6 atm, se observan crisis convulsivas en unos cuantos minutos.

Por otro lado, la exposición a oxígeno al 100% a una presión de dos a tres atmósferas aumenta el oxígeno disuelto en la sangre arterial hasta el punto que la presión arterial de oxígeno es mayor de 2 000 mmHg y, la de oxígeno en los tejidos, de 400 mmHg. Si la exposición se limita a 5 h o menos con estas presiones, no hay efectos tóxicos del oxígeno. Por tanto, el tratamiento con **oxígeno hiperbárico** en tanques cerrados se usa para tratar enfermedades en las cuales no puede lograrse la mejoría en la oxigenación de los tejidos de otra manera. Su valor está demostrado en la intoxicación por monóxido de carbono, lesión hística inducida por radiación, gangrena gaseosa, anemia por pérdida sanguínea muy grave, úlceras diabéticas en las piernas y otras heridas con cicatrización lenta, así como en el rescate de colgajos cutáneos e injertos en los que la circulación es marginal. También es el tratamiento principal en la enfermedad por descompresión y la embolia gaseosa.

En pacientes hipercápnicos con insuficiencia pulmonar grave, el nivel de dióxido de carbono puede ser tan alto que deprime la respiración en lugar de estimularla. Algunos de estos sujetos solo mantienen la respiración porque los quimiorreceptores carotídeos y aórticos impulsan el centro respiratorio. Si se retira el impulso hipóxico con el suministro de oxígeno, la respiración podría detenerse. Durante la apnea resultante, la P_{O_2} arterial disminuye, pero tal vez la respiración no se reanude, ya que la P_{CO_2} deprime el centro respiratorio. Por consiguiente, en esta situación el tratamiento con oxígeno debe iniciarse con cuidado.

de carbono por la elevación del cociente respiratorio. En situaciones normales, la ventilación alveolar se incrementa y se espira el dióxido de carbono adicional, pero se acumula cuando se afecta la ventilación.

HIPOCAPNIA

La **hipocapnia** es resultado de la hiperventilación. Durante la hiperventilación voluntaria, la P_{CO_2} arterial cae de 40 hasta 15 mmHg, mientras la P_{O_2} se eleva hasta 120 o 140 mmHg.

Los efectos más duraderos de la hipocapnia se observan en pacientes neuróticos con hiperventilación crónica. El flujo sanguíneo cerebral debe reducirse 30% o más por el efecto constrictor directo de la hipocapnia en los vasos cerebrales. La isquemia cerebral causa ligero aturdimiento, mareo y parestesias. La hipocapnia también aumenta el gasto cardiaco. Tiene efecto constrictor directo en muchos vasos periféricos, pero deprime el centro vasomotor, por lo que la presión sanguínea casi siempre permanece sin cambios o solo se incrementa un poco.

Otras consecuencias de la hipocapnia se deben a la alcalosis respiratoria relacionada, el pH sanguíneo aumenta a 7.5 o 7.6. El nivel plasmático de bicarbonato es bajo, pero la reabsorción de bicarbonato disminuye por la inhibición de la secreción de ácido renal por la P_{CO_2} baja. El nivel plasmático total de calcio no cambia, pero el de Ca^{2+} iónico plasmático disminuye y las personas con hipocapnia presentan espasmo carpopedal, signo de Chvostek y otros signos de tetania.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las diferencias de la presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono en aire y en sangre dictan el flujo neto de oxígeno hacia la sangre y de dióxido de carbono fuera de la sangre en el sistema pulmonar.
- La concentración de oxígeno en sangre depende de la cantidad disuelta (menor) y la porción unida (mayor) con la hemoglobina. Cada molécula de hemoglobina contiene cuatro subunidades y cada una puede unirse con el oxígeno. La unión cooperativa de hemoglobina con oxígeno también depende del pH, la temperatura y la concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).
- El dióxido de carbono en sangre se convierte pronto en ácido carbónico por la actividad de la anhidrasa carbónica. El dióxido de carbono también forma con facilidad compuestos carbamino con las proteínas sanguíneas (incluida la hemoglobina). La

pérdida neta rápida de dióxido de carbono permite que más de este se disuelva en la sangre.

- El pH plasmático es de 7.4. El descenso en el pH plasmático se denomina **acidosis** y el aumento se llama **alcalosis**. El cambio a corto plazo en P_{CO_2} arterial causado por disminución de la ventilación da como resultado acidosis respiratoria. La modificación a corto plazo de P_{CO_2} arterial por incremento de la ventilación da como resultado alcalosis respiratoria. La acidosis metabólica aparece cuando se agregan a la sangre ácidos fuertes y la alcalosis metabólica se produce cuando se agregan bases potentes a la sangre (o se extraen de la misma ácidos potentes).
- La compensación respiratoria de la acidosis o la alcalosis implica cambios respiratorios rápidos. Estos cambios modifican de manera efectiva la P_{CO_2} en el plasma. Los mecanismos de compensación renal son mucho más lentos e incluyen secreción de hidrogeniones o reabsorción de bicarbonato.
- La hipoxia es la deficiencia de oxígeno en los tejidos; tiene fuertes consecuencias en los ámbitos celular, hístico y orgánico; puede alterar los factores de transcripción celular y, por tanto, la expresión de proteínas; es capaz de modificar con rapidez la función cerebral y generar síntomas similares a los del alcohol (p. ej., mareo, alteración de la función mental, somnolencia, cefalea), y quizá afecte la ventilación. La hipoxia a largo plazo puede producir muerte celular e hística.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. La mayor parte del dióxido de carbono transportado en la sangre:
   A. está disuelto en el plasma
   B. se encuentra en compuestos carbamino formados a partir de las proteínas plasmáticas
   C. se halla en compuestos carbamino formados a partir de hemoglobina
   D. está unido con cloro
   E. se encuentra en el bicarbonato.
2. ¿Cuál de los siguientes tiene el mayor efecto en la propiedad de la sangre para transportar oxígeno?
   A. Capacidad de la sangre para disolver el oxígeno
   B. Cantidad de hemoglobina en la sangre
   C. El pH plasmático
   D. Contenido de dióxido de carbono de los eritrocitos
   E. Temperatura sanguínea.
3. De las ecuaciones siguientes: ¿cuál es la verdadera que corresponde al sistema?

   $$CO_2 + H_2O \overset{1}{\rightleftarrows} H_2CO_3 \overset{2}{\rightleftarrows} H^+ + HCO_3^-$$

   A. La reacción 2 es catabolizada por la anhidrasa carbónica
   B. A causa de la reacción 2 disminuye el pH de la sangre durante la hiperventilación
   C. La reacción 1 aparece en los eritrocitos
   D. La reacción 1 aparece predominantemente en el plasma
   E. Las reacciones se desplazan hacia la derecha de la curva cuando hay exceso de H^+ en los tejidos.
4. Al comparar las acidosis respiratoria y metabólica, ambas no descompensadas: ¿cuál de las aseveraciones siguientes es verdadera?
   A. El cambio del pH plasmático siempre es mayor en la acidosis respiratoria no compensada en comparación con la acidosis metabólica no compensada
   B. No existe mecanismo de compensación de la acidosis respiratoria, en tanto se cuenta con la compensación respiratoria para la acidosis metabólica
   C. La acidosis respiratoria no compensada comprende cambios en $[HCO_3^-]$ plasmática, en tanto que $[HCO_3^-]$ plasmático no cambia en la acidosis metabólica no compensada
   D. La acidosis respiratoria no compensada se acompaña de cambios en la P_{CO_2}, en tanto que en la acidosis metabólica no compensada la P_{CO_2} es constante.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Crystal RG, West JB (editors): *The Lung: Scientific Foundations*, 2nd ed. Raven Press, 1997.

Fishman AP, *et al.* (editors): *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 4th ed. McGraw-Hill, 2008.

Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. N Engl J Med 2001;345:107.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 2002;347:43.

Voelkel NF: High-altitude pulmonary edema. N Engl J Med 2002;346:1607.

West JB: *Pulmonary Pathophysiology*, 7th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

West JB: *Respiratory Physiology*, 8th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

CAPÍTULO 36

Regulación de la respiración

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Localizar el complejo pre-Bötzinger y describir su función en la producción de la respiración espontánea.
- Identificar la ubicación y probables funciones de los grupos dorsal y ventral de las neuronas respiratorias, el centro neumotorácico y el centro apnéusico en el tronco del encéfalo.
- Numerar las funciones respiratorias específicas de los nervios vagos y los receptores respiratorios en el cuerpo carotídeo, el cuerpo aórtico y la superficie ventral del bulbo raquídeo.
- Describir y explicar las respuestas ventilatorias al aumento de las concentraciones de dióxido de carbono (CO_2) en el aire inspirado.
- Describir y explicar las respuestas ventilatorias a las concentraciones bajas de oxígeno (O_2) en el aire inspirado.
- Describir los efectos de cada uno de los factores no químicos que influyen en la respiración.
- Describir los efectos del ejercicio en la ventilación y el intercambio de oxígeno en los tejidos.
- Definir la respiración periódica y explicar su ocurrencia en varios estados de enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La respiración espontánea surge por las descargas rítmicas de las neuronas motoras que inervan los músculos respiratorios. Esta descarga depende por completo de impulsos nerviosos del cerebro; la respiración se detiene si la médula espinal se corta por arriba del origen de los nervios frénicos. Las descargas rítmicas del cerebro que producen la respiración están reguladas por modificaciones en la P_{O_2}, P_{CO_2} y la concentración de hidrogeniones (H^+); dicho control químico de la respiración es complementado por varias influencias no químicas. En este capítulo se describen las bases fisiológicas de tales fenómenos.

CONTROL NERVIOSO DE LA RESPIRACIÓN

SISTEMAS DE CONTROL

Dos mecanismos nerviosos separados regulan la respiración. Uno está encargado del control voluntario y el otro, del automático. El sistema voluntario se encuentra en la corteza cerebral y envía impulsos a las neuronas motoras respiratorias mediante los haces corticoespinales. El sistema automático está impulsado por un grupo de células marcapasos en el bulbo raquídeo. Los impulsos de estas células activan neuronas motoras en las porciones cervical y torácica de la médula espinal que inervan los músculos respiratorios. Los de la porción cervical estimulan el diafragma mediante los nervios frénicos y los de la porción torácica hacen lo propio con los músculos intercostales externos. Sin embargo, los impulsos también llegan a la inervación de los músculos intercostales internos y otros músculos espiratorios.

Las neuronas motoras que llegan a los músculos espiratorios se inhiben cuando se activan aquellas que inervan a los músculos inspiratorios y viceversa. Aunque los reflejos raquídeos contribuyen a esta **inervación recíproca**, esta se debe sobre todo a la actividad de

las vías descendentes. Los impulsos de dichas vías excitan a los agonistas e inhiben a los antagonistas. La única excepción a la inhibición recíproca es una ligera actividad en los axones frénicos durante un periodo corto después de la inspiración. Al parecer, la función de esta eferencia posinspiratoria es frenar la recuperación elástica de los pulmones y suavizar la respiración.

SISTEMAS BULBARES

Los principales componentes del **generador del patrón de control respiratorio** encargados de la respiración automática se localizan en el bulbo raquídeo. La respiración rítmica se inicia en un pequeño grupo de células marcapasos acopladas mediante sinapsis en el **complejo pre-Bötzinger** (pre-BÖTC) a ambos lados de la médula, entre el núcleo ambiguo y el núcleo reticular lateral **(fig. 36-1)**. Tales neuronas descargan de manera rítmica y producen descargas rítmicas en las neuronas motoras frénicas, las cuales se abolen con la sección entre el complejo pre-Bötzinger y dichas neuronas motoras. Asimismo, ellas establecen contacto con los núcleos hipoglosos y la lengua participa en la regulación de la resistencia de la vía respiratoria.

Las neuronas del complejo pre-Bötzinger producen descargas rítmicas en preparaciones de cortes cerebrales *in vitro* y, si las secciones sufren hipoxia, la descarga cambia a una relacionada con el jadeo. La adición de cadmio a estos cortes cerebrales causa tipos ocasionales de descarga parecidos a suspiros. Dichas neuronas tienen receptores NK1 y opioides μ e, in vivo, la sustancia P estimula la respiración, pero los opioides la inhiben. La depresión respiratoria es un efecto colateral que limita el uso de los opioides en el tratamiento del dolor. Sin embargo, hoy se sabe que existen receptores $5HT_4$ en el complejo pre-Bötzinger y el tratamiento con agonistas $5HT_4$ antagoniza el efecto inhibidor de los opioides en la respiración en animales de experimentación, sin bloquear su efecto analgésico.

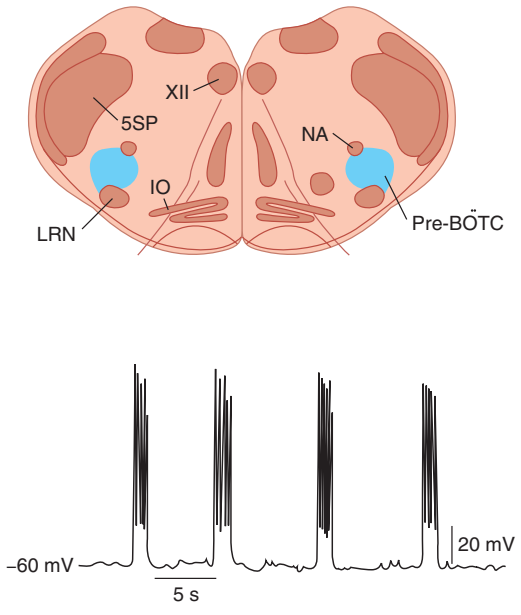


FIGURA 36-1 Células marcapasos en el complejo pre-Bötzinger (pre-BÖTC). Arriba: diagrama anatómico del pre-BÖTC de una rata en etapa neonatal. **Abajo:** muestra del trazo de descargas rítmicas de las neuronas en el complejo pre-Bötzinger de un corte cerebral de rata neonatal. IO, oliva inferior; LRN, núcleo reticular lateral; NA, núcleo ambiguo; XII, núcleo del XII par craneal; 5SP, núcleo espinal del nervio trigémino. (Modificada con autorización de Feldman JC, Gray PA: Sighs and gasps in a dish. Nat Neurosci 2000; June; 3(6):531-532.)

Además, se conocen grupos dorsal y ventral de neuronas respiratorias en el bulbo raquídeo **(fig. 36-2)**. No obstante, las lesiones de estas neuronas no suprimen la actividad respiratoria; al parecer, estas se proyectan a las neuronas marcapasos pre-Bötzinger.

INFLUENCIAS PONTINAS Y VAGALES

Aunque la descarga rítmica de las neuronas bulbares encargadas de la respiración es espontánea, se modifica por influencia de neuronas en la protuberancia y las aferentes del vago provenientes de receptores en las vías respiratorias y los pulmones. Un área conocida como **centro neumotáxico** en los núcleos parabraquial medial y de Kölliker-Fuse de la región dorsolateral de la protuberancia contiene neuronas que se activan durante la inspiración y otras que lo hacen en el curso de la espiración. Cuando esta área se daña, la respiración se vuelve más lenta y el volumen por latido aumenta; cuando los nervios vagos también se cortan en animales anestesiados, ocurren espasmos inspiratorios prolongados semejantes a la pausa respiratoria (**apneusia**; sección B, fig. 36-2). Se desconoce la función normal del centro neumotáxico, pero tal vez participe en el cambio entre la inspiración y la espiración.

El estiramiento de los pulmones durante la inspiración inicia impulsos en las fibras vagales pulmonares aferentes, que inhiben la descarga inspiratoria. Por tal razón, la profundidad de la inspiración se incrementa después de la vagotomía (fig. 36-2) y hay apneusia cuando se cortan los nervios vagos después del daño al centro neumotáxico. La actividad de la retroalimentación vagal no altera la velocidad de elevación de la actividad nerviosa en las neuronas motoras respiratorias **(fig. 36-3)**.

Si la actividad de las neuronas inspiratorias aumenta en animales intactos, se incrementa la frecuencia y la profundidad de la respiración. Dicha profundidad se eleva porque los pulmones se estiran en mayor medida antes que la magnitud de la actividad vagal y del centro neumotáxico sea suficiente para contrarrestar la descarga más intensa de las neuronas inspiratorias. La frecuencia respiratoria aumenta porque la posdescarga de las aferentes vagales y tal vez las neumotáxicas hacia el bulbo raquídeo se contrarrestan con rapidez.

REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD RESPIRATORIA

Un incremento en la P_{CO_2} o la concentración de hidrogeniones en sangre arterial, o un descenso de la P_{O_2} aumenta el grado de actividad de las neuronas respiratorias en el bulbo raquídeo; los cambios en sentido contrario tienen efecto inhibidor. Los efectos de las variaciones en la química sanguínea sobre la ventilación están mediados por los **quimiorreceptores** respiratorios, los cuerpos carotídeos y aórticos, así como los grupos de células en el bulbo raquídeo y en otros sitios sensibles a los cambios en la química sanguínea. Se inician los impulsos que estimulan el centro respiratorio. A esto se superpone el **control químico de la respiración** básico, otras

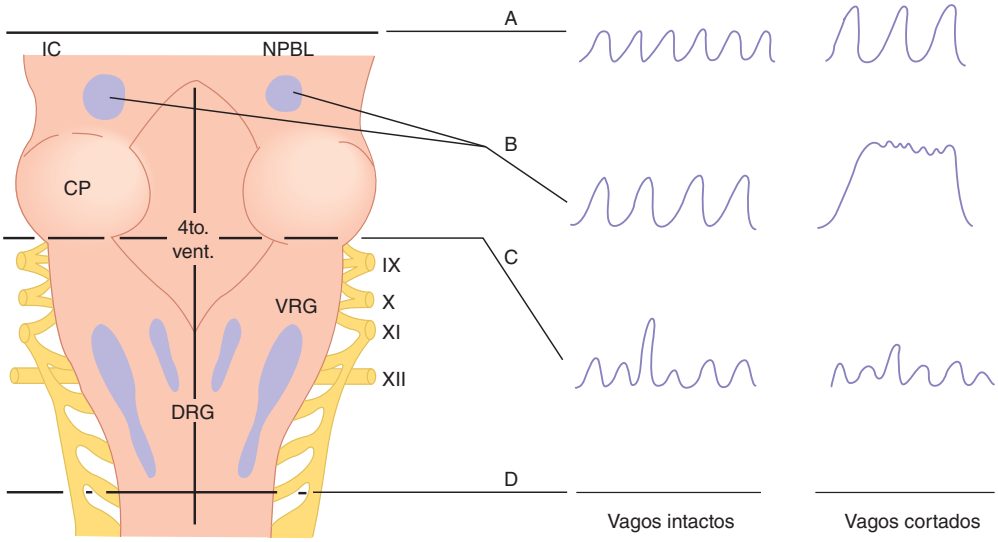


FIGURA 36-2 Neuronas respiratorias en el tronco del encéfalo. Vista dorsal del tronco del encéfalo; se retiró el cerebelo. Se muestran los efectos de varias lesiones y secciones del tronco del encéfalo; los trazos del espirómetro a la derecha indican la profundidad y la frecuencia respiratorias. Si se introduce una lesión en D, la respiración cesa. Se muestran los efectos de cortes más altos, con y sin sección de nervios vagos (véase el texto para obtener detalles). DRG, grupo dorsal de neuronas respiratorias; VRG, grupo ventral de neuronas respiratorias; NPBL, núcleo parabraquial (centro neumotáxico); 4to. vent., cuarto ventrículo; IC, colículo inferior; CP, pedúnculo cerebelar medio. Los números romanos identifican los pares craneales. (Modificada con autorización de Mitchell RA, Berger A: State of the art: Review of neural regulation of respiration. Am Rev Respir Dis 1975; Feb; 111(2):206-224.)

aferentes aportan controles no químicos que afectan la respiración en situaciones particulares (cuadro 36-1).

CONTROL QUÍMICO DE LA RESPIRACIÓN

Los mecanismos reguladores químicos ajustan la ventilación de tal manera que en estados normales, la P_{CO_2} alveolar se mantiene constante, se combaten los efectos del exceso de hidrogeniones en sangre y la P_{O_2} se eleva cuando disminuye a un nivel que pudiera ser peligroso. El volumen respiratorio por minuto es proporcional a la tasa metabólica, pero el vínculo entre el metabolismo y la ventilación es el dióxido de carbono, no el oxígeno. Los receptores de los cuerpos carotídeos y aórticos se estimulan por el aumento de la P_{CO_2} o la concentración de hidrogeniones en la sangre arterial, o por el descenso de la P_{O_2}. Después de la desnervación de los quimiorreceptores carotídeos, se suprime la respuesta a un decremento en la P_{O_2}; el efecto predominante de la hipoxia después de la desnervación de los cuerpos carotídeos es una depresión directa del centro respiratorio. La respuesta a los cambios en la concentración sanguínea arterial de hidrogeniones en el intervalo de pH de 7.3 a 7.5 también se destruye, aunque los cambios más intensos pueden tener algún efecto. Por otro lado, la reacción a los cambios en la P_{CO_2} arterial solo se altera un poco; esta se reduce no más de 30 a 35%.

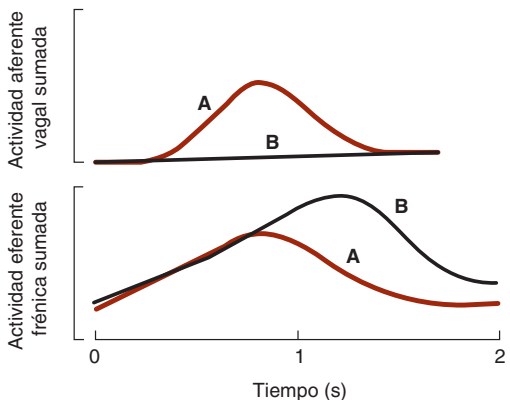


FIGURA 36-3 Las fibras vagales aferentes inhiben la descarga respiratoria. Registros superpuestos de dos respiraciones: (**A**) con y (**B**) sin actividad aferente vagal de retroalimentación de los receptores de estiramiento en los pulmones. Nótese que la velocidad de incremento en la actividad del nervio frénico que llega al diagrama no se modifica, pero la descarga se prolonga en ausencia de señales vagales.

CUADRO 36-1 Estímulos que afectan al centro respiratorio

Control químico
CO_2 (mediante concentración de H^+ en LCR y líquido intersticial cerebral)
O_2, H^+ (mediante los cuerpos carotídeos y aórticos)
Control no químico
Aferentes vagales de receptores en las vías respiratorias y pulmones.
Aferentes de la protuberancia, el hipotálamo y el sistema límbico.
Aferentes de propioceptores.
Aferentes de barorreceptores: arteriales, auriculares, ventriculares, pulmonares.

CUERPOS CAROTÍDEOS Y AÓRTICOS

Hay un cuerpo carotídeo cerca de la bifurcación carotídea en ambos lados y casi siempre se observan dos o más cuerpos aórticos cerca del cayado aórtico (fig. 36-4). Cada cuerpo (**glomo**) carotídeo y aórtico contiene islas de dos tipos de células: I y II, que se encuentran rodeadas por capilares sinusoidales fenestrados. Las **células del glomo** o tipo I están muy relacionadas con terminaciones cóncavas en los nervios aferentes (fig. 36-5). Las células del glomo se parecen a las células cromafines suprarrenales; presentan densos gránulos centrales que contienen catecolaminas, que se liberan por la exposición a hipoxia y cianuro. Las células se estimulan por la hipoxia y parece que el principal transmisor es la dopamina, la cual estimula las terminaciones nerviosas mediante los receptores D_2. Las células tipo II son parecidas a las gliales y cada una rodea a cuatro a seis células tipo I. La función de las células tipo II no está completamente definida.

Fuera de la cápsula de cada cuerpo, las fibras nerviosas adquieren una vaina de mielina, pero solo miden 2 a 5 µm de diámetro y conducen a una velocidad relativamente lenta de 7 a 12 m/s. Las aferentes de los cuerpos carotídeos ascienden al bulbo raquídeo por el seno carotídeo y los nervios glosofaríngeos; las células de los cuerpos aórticos ascienden por los vagos. Los estudios en los que se aísla un cuerpo carotídeo y se perfunde mientras se registra la actividad de sus fibras nerviosas aferentes, muestran la aparición de un aumento gradual en el tránsito de los impulsos de estas fibras aferentes conforme disminuye la Po_2 o aumenta la Pco_2 de tales fibras aferentes (fig. 36-6).

Las células del glomo tipo I tienen conductos de potasio sensibles al oxígeno, cuya conductancia se reduce en proporción al grado de hipoxia al que se exponen. Esto disminuye la salida de iones de potasio (K^+), despolariza la célula e induce entrada de iones de calcio (Ca^{2+}), sobre todo por los conductos de calcio tipo L. La entrada de

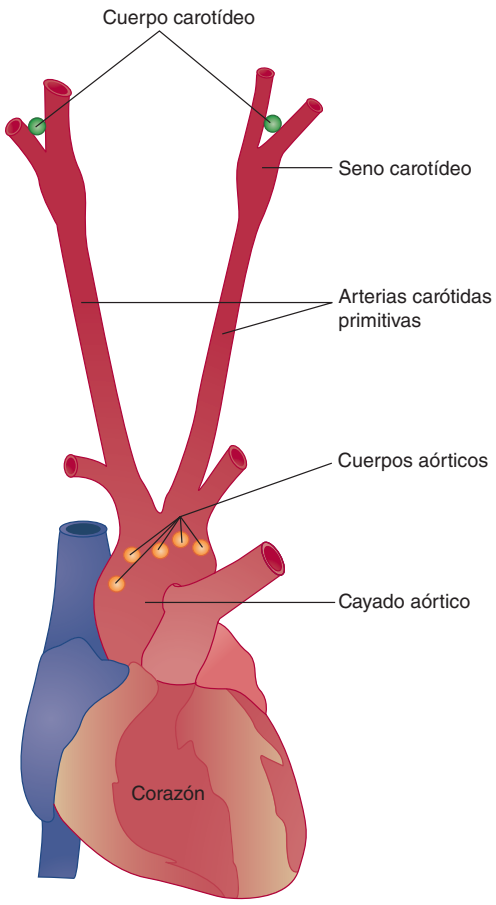


FIGURA 36-4 Sitio en que están los cuerpos carotídeos y aórticos. Los cuerpos carotídeos están cerca de un gran barorreceptor arterial que es el seno carotídeo. Los cuerpos aórticos se señalan cerca del cayado aórtico.

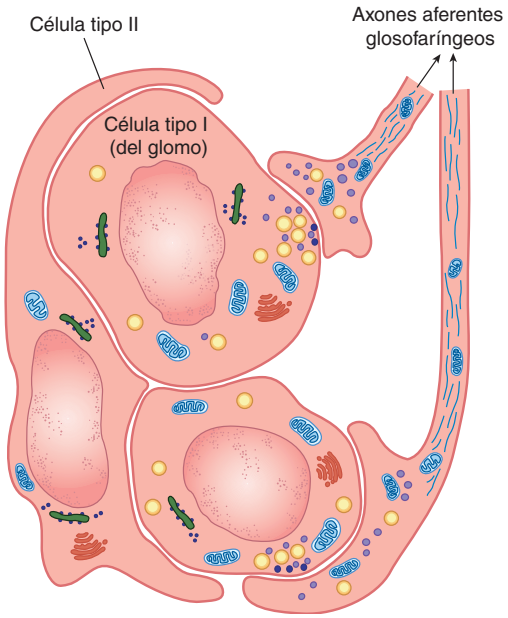


FIGURA 36-5 Organización del cuerpo carotídeo. Las células tipo I (del glomo) contienen catecolaminas. Cuando se exponen a la hipoxia, liberan sus catecolaminas, que estimulan las terminaciones cóncavas de las fibras nerviosas del seno carotídeo en el nervio glosofaríngeo. Las células tipo II similares a las gliales rodean a las células tipo I; es probable que estas tengan función de células de Sertoli.

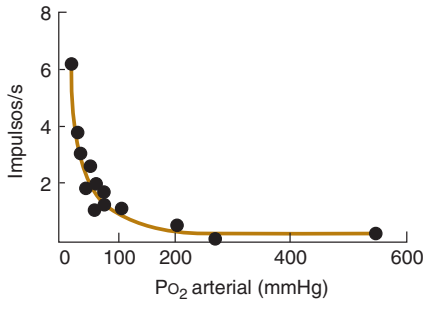


FIGURA 36-6 Efecto de la Pco_2 en las descargas del nervio aferente. Se grafica la velocidad de descarga de una sola fibra aferente del cuerpo carotídeo (puntos) con varias Po_2 y se adapta a una línea. Se observa aumento marcado en la velocidad de descarga conforme la Po_2 cae por debajo de los niveles de reposo normales (o sea, cerca de 199 mmHg). (Por cortesía de S. Sampson.)

calcio inicia potenciales de acción y liberación de transmisor, con la excitación subsiguiente de las terminaciones nerviosas aferentes. El músculo liso de las arterias pulmonares posee conductos de potasio similares sensibles al oxígeno, que median la vasoconstricción causada por la hipoxia. Esto contrasta con las arterias sistémicas, que contienen conductos de potasio dependientes de trifosfato de adenosina (ATP); ellos hacen posible mayor salida de iones potasio con la hipoxia y, por consiguiente, inducen vasodilatación en lugar de vasoconstricción.

El flujo sanguíneo de cada 2 mg del cuerpo carotídeo es cercano a 0.04 ml/min, o 2 000 ml/100 g de tejido/min, en comparación con un flujo sanguíneo de 54 ml o 420 ml/100 g/min en el cerebro y los riñones, respectivamente. Como el flujo sanguíneo por unidad de tejido es enorme, las necesidades de oxígeno de las células pueden satisfacerse en gran medida solo con el oxígeno disuelto. Por tanto, los receptores no se estimulan en estados patológicos, como anemia o intoxicación por monóxido de carbono, en los que la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre que llega a los receptores suele ser normal, aunque el oxígeno combinado en la sangre esté muy disminuido. Los receptores se estimulan cuando la P_{O_2} arterial es baja y si disminuye la cantidad de oxígeno que llega a los receptores por unidad de tiempo a causa de estasis vascular. El cianuro También genera estimulación potente, ya que impide la utilización del oxígeno en los tejidos. En dosis suficientes, la nicotina y la lobelina activan los quimiorreceptores. Asimismo, hay informes de que la infusión de potasio aumenta la velocidad de descarga en las aferentes de los quimiorreceptores, y este incremento tal vez contribuya a la hiperpnea inducida por el ejercicio.

Por su ubicación anatómica, los cuerpos aórticos no se han estudiado con tanto detalle como los carotídeos. Es probable que sus respuestas sean similares, pero de menor magnitud. En seres humanos con extirpación de los cuerpos carotídeos, pero con los aórticos intactos, las respuestas son las mismas comparadas con la desnervación de los cuerpos carotídeos y aórticos en animales: poco cambio de la ventilación en reposo, pero pérdida de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y reacción ventilatoria al dióxido de carbono reducida 30%.

En las vías respiratorias, se encuentran los cuerpos neuroepiteliales, compuestos por cúmulos inervados de células que contienen amina. Tales células tienen una corriente de potasio ionizado hacia el exterior que se reduce con la hipoxia, lo cual se esperaría que generara despolarización. Sin embargo, se desconoce la función de estas células sensibles a la hipoxia porque, como se indicó antes, la eliminación de los cuerpos carotídeos solos elimina la respuesta respiratoria a la hipoxia.

QUIMIORRECEPTORES EN EL TRONCO DEL ENCÉFALO

Los quimiorreceptores que median la hiperventilación producida por aumento en la P_{CO_2} arterial después de la desnervación de los cuerpos carotídeos y aórticos, se localizan en el bulbo raquídeo y, por consiguiente, se llaman **quimiorreceptores bulbares**. Están separados de las neuronas respiratorias dorsales y ventrales, y se sitúan en la superficie ventral del bulbo raquídeo (fig. 36-7). Los indicios recientes indican que los quimiorreceptores adicionales se encuentran en la vecindad del núcleo del haz solitario, el locus cerúleo y el hipotálamo.

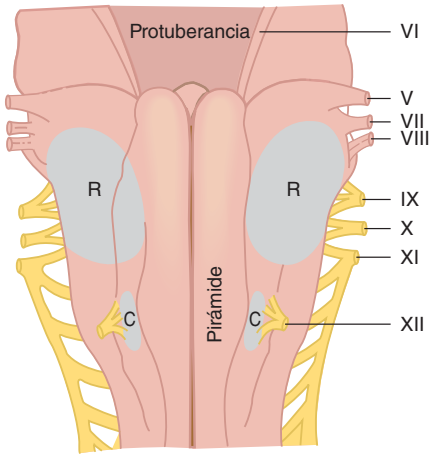


FIGURA 36-7 Áreas quimiosensibles rostral (R) y caudal (C) en la superficie ventral del bulbo raquídeo. Para mejor identificación, se han señalado a los pares craneales, la pirámide y la protuberancia.

Los quimiorreceptores vigilan la concentración de hidrogeniones en el líquido cefalorraquídeo (LCR), incluido el líquido intersticial cerebral. El dióxido de carbono penetra con facilidad las membranas, también la barrera hematoencefálica, en tanto los hidrogeniones y el bicarbonato (HCO_3^-) las atraviesan despacio. El dióxido de carbono que ingresa al cerebro y al líquido cefalorraquídeo se hidrata pronto. El H_2CO_3 se disocia, por lo que la concentración local de hidrogeniones se eleva. La concentración de hidrogeniones en el líquido intersticial cerebral es paralela a la P_{CO_2} arterial. Los cambios experimentales en la P_{CO_2} del LCR tienen efectos menores y variables en la respiración, siempre que la concentración de hidrogeniones se mantenga constante, pero cualquier incremento en dicha concentración en el líquido cefalorraquídeo estimula la respiración. La magnitud de la estimulación es proporcional al aumento en la concentración de hidrogeniones. Por tanto, los efectos del dióxido de carbono en la respiración se deben sobre todo a su desplazamiento hacia el líquido cefalorraquídeo y el líquido intersticial cerebral, donde aumenta la cifra de hidrogeniones y estimula los receptores sensibles a los iones de hidrógeno.

RESPUESTAS VENTILATORIAS A LOS CAMBIOS EN EL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

En la acidosis metabólica generada, por ejemplo por acumulación de cuerpos cetónicos ácidos en la circulación de pacientes diabéticos, existe una estimulación respiratoria pronunciada (respiración de Kussmaul). La hiperventilación disminuye la P_{CO_2} alveolar ("expulsa el dióxido de carbono") y así produce un descenso compensador en la concentración sanguínea de hidrogeniones. Por el contrario, en la alcalosis metabólica causada, por ejemplo, por el vómito prolongado con pérdida de ácido clorhídrico, la ventilación se deprime y la P_{CO_2} se eleva, lo cual incrementa la concentración de hidrogeniones hacia el valor normal. Si hay un aumento ventilatorio que no se deba al aumento de la concentración arterial de hidrogeniones, la caída de la P_{CO_2} reduce la concentración de estos por debajo de lo normal (**alcalosis respiratoria**); por el contrario, la hipoventilación que no

es consecutiva a la disminución de la concentración plasmática de hidrogeniones, causa **acidosis respiratoria.**

RESPUESTAS VENTILATORIAS AL DIÓXIDO DE CARBONO

La P_{CO_2} arterial normal se conserva en 40 mmHg. Cuando la P_{CO_2} arterial se eleva a causa del aumento en el metabolismo, se estimula la ventilación y se incrementa la velocidad de excreción pulmonar de dióxido de carbono hasta que la P_{CO_2} se normaliza, lo cual termina con el estímulo. La operación de este mecanismo de retroalimentación conserva la excreción y la producción de dióxido de carbono en equilibrio.

Cuando se inhala una mezcla de gas que contiene CO_2, la presión alveolar de este compuesto se eleva, lo cual aumenta la P_{CO_2} arterial y estimula la ventilación en cuanto la sangre que contiene más dióxido de carbono llega al bulbo raquídeo. La eliminación de este último gas se incrementa y la P_{CO_2} alveolar regresa a la normalidad. Por tal razón, las elevaciones grandes en la P_{CO_2} del gas inspirado (p. ej., 15 mmHg) generan aumentos relativamente pequeños en la P_{CO_2} alveolar (p. ej., 3 mmHg). Sin embargo, esta última no regresa a lo normal y se alcanza un nuevo equilibrio en el que se encuentra un poco elevada y la hiperventilación persiste, siempre que se inhale dióxido de carbono. La relación lineal entre el volumen respiratorio por minuto y la P_{CO_2} alveolar se muestra en la **figura 36-8**.

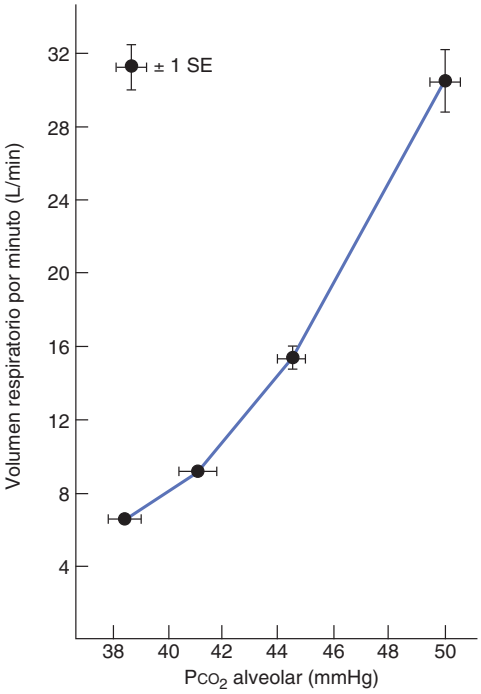


FIGURA 36-8 Respuestas de sujetos normales a la inhalación de oxígeno (O_2) y 2, 4 y 6% de dióxido de carbono (CO_2). El aumento relativamente lineal en el volumen respiratorio por minuto como respuesta al dióxido de carbono elevado se debe a un aumento tanto en la profundidad como en la frecuencia respiratoria. (Reproducido con autorización de Mountcastle VB [ed.]. En: *Medical Physiology*, 13th ed. Mosby, 1974.)

Por supuesto que esta linealidad tiene un límite superior. Cuando la P_{CO_2} del gas inspirado está cerca de la P_{CO_2} alveolar, la eliminación de este gas se vuelve difícil. Cuando el contenido de dióxido de carbono en el gas inspirado es mayor de 7%, las P_{CO_2} alveolar y arterial empiezan a incrementarse de manera súbita a pesar de la hiperventilación. La acumulación resultante de dióxido de carbono en el organismo (**hipercapnia**) deprime al SNC, incluido el centro respiratorio; ocurre cefalea, confusión y, al final, coma (**narcosis por dióxido de carbono**).

RESPUESTA VENTILATORIA A LA DEFICIENCIA DE OXÍGENO

Si el contenido de oxígeno del aire inspirado disminuye, el volumen ventilatorio por minuto aumenta. La estimulación es ligera cuando la P_{O_2} en el aire inspirado es mayor de 60 mmHg y solo hay una estimulación marcada con cifras menores de P_{O_2} **(fig. 36-9)**. Sin embargo, cualquier disminución en la P_{O_2} arterial por debajo de 100 mmHg causa incremento en la descarga de los nervios de los quimiorreceptores carotídeo y aórtico. Hay dos razones por las que este incremento en el tránsito de impulsos no aumenta la ventilación en cualquier medida en personas normales, hasta que la P_{O_2} es menor de 60 mmHg. Primero, como la hemoglobina es un ácido más débil que la oxihemoglobina (HbO_2), existe un leve descenso en la concentración de hidrogeniones en sangre arterial cuando la

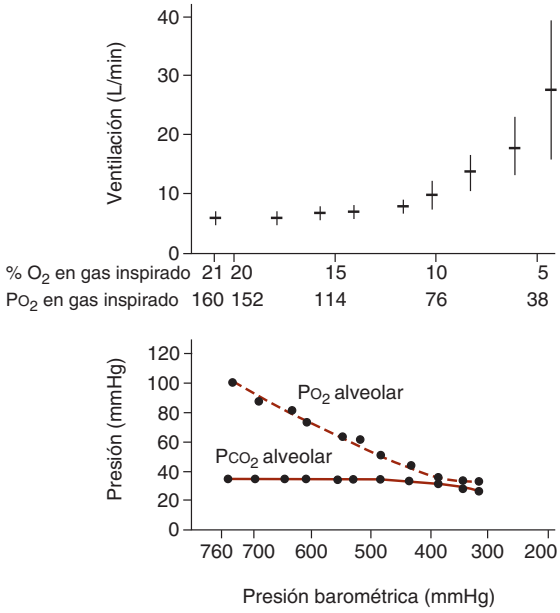


FIGURA 36-9 Efecto de los cambios en P_{O_2} inspirado en la ventilación y los gases alveolares. Arriba: volumen respiratorio promedio por minuto durante la primera media hora después de exposición a gases que contienen diversas cantidades de oxígeno (O_2). Hay cambios marcados en la ventilación con valores de P_{O_2} menores de 60 mmHg. En cada caso, la línea horizontal indica la media; la barra vertical señala una desviación estándar. **Abajo:** valores de P_{O_2} y P_{CO_2} alveolares cuando se respira aire a diversas presiones barométricas. Las dos gráficas están alineadas para que la P_{O_2} de las mezclas inspiradas de gases en la gráfica superior corresponda con la P_{O_2} con varias presiones barométricas en la gráfica inferior. (Reproducido con autorización de RH Kellogg.)

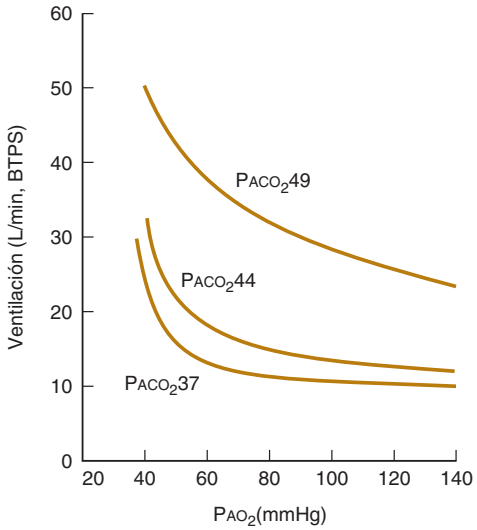


FIGURA 36-10 Ventilación con varios valores de P_{O_2} alveolar cuando la P_{CO_2} se mantiene constante. Nótese el efecto drástico de la P_{AO_2} en la respuesta ventilatoria cuando la P_{ACO_2} se incrementa. BTPS, temperatura y presión corporales, saturado con vapor de agua. (Datos de Loeschke HH y Gertz KH.)

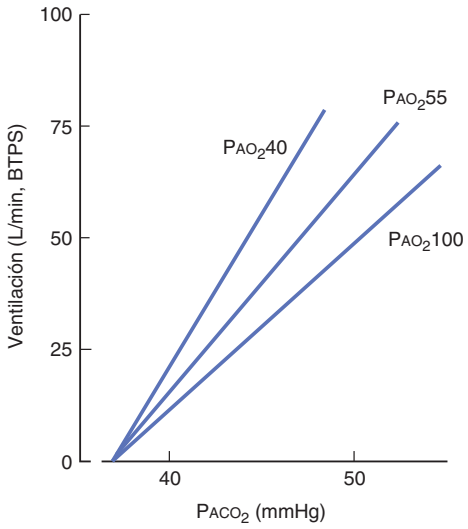


FIGURA 36-11 Desplegado de líneas que muestra las curvas de respuesta de dióxido de carbono (CO_2) con varios valores fijos de P_{O_2} alveolar. La P_{AO_2} baja produce una respuesta más sensible a la P_{ACO_2}. BTPS, temperatura y presión corporales, saturado con vapor de agua.

P_{O_2} arterial se halla menos saturada con oxígeno. La disminución en la concentración de hidrogeniones tiende a inhibir la respiración. Además, cualquier incremento en la ventilación que ocurra reduce la P_{CO_2} alveolar, y esto también tiende a impedir la respiración. Por tanto, los efectos estimulantes de la hipoxia en la ventilación no son muy manifiestos hasta que se tornan lo bastante fuertes para rebasar los efectos inhibidores contrarios de un declive en la concentración arterial de hidrogeniones y la P_{CO_2}.

En la **figura 36-10** se grafican los efectos ventilatorios del descenso de la P_{O_2} alveolar mientras se conserva constante la P_{CO_2} alveolar. Cuando esta última se estabiliza en un nivel de 2 a 3 mmHg por arriba de lo normal, existe una relación inversa entre la ventilación y la P_{O_2} alveolar, incluso en el intervalo de 90 a 110 mmHg, pero cuando la P_{CO_2} alveolar se fija en valores menores de lo normal, la hipoxia no estimula la ventilación hasta que la P_{O_2} alveolar caiga por debajo de 60 mmHg.

EFECTOS DE LA HIPOXIA EN LA CURVA DE RESPUESTA DEL DIÓXIDO DE CARBONO

Cuando se realiza el experimento contrario, es decir, cuando la P_{O_2} se mantiene constante mientras se prueba la respuesta a cantidades variables de dióxido de carbono inspirado, se obtiene una reacción lineal **(fig. 36-11)**. Si se valora la respuesta de dióxido de carbono a distintos valores fijos de P_{O_2}, la pendiente de la curva de respuesta cambia, se hace más marcada si disminuye la P_{O_2} alveolar. En otras palabras, la hipoxia vuelve al individuo más sensible a los aumentos en la P_{CO_2} arterial. Sin embargo, no se modifica el nivel de P_{CO_2} alveolar en el que las curvas de la figura 36-11 se cruzan. En la persona normal, esta cifra umbral está justo debajo de la P_{CO_2} alveolar normal, lo cual indica que en condiciones habituales hay un "impulso del dióxido de carbono" ligero, pero definitivo, en el área respiratoria.

EFECTO DE LOS HIDROGENIONES EN LA RESPUESTA DEL DIÓXIDO DE CARBONO

Los efectos estimulantes de los hidrogeniones y el dióxido de carbono en la respiración parecen ser aditivos y no complejamente interrelacionados, como los de dióxido de carbono y el oxígeno. En la acidosis metabólica, las curvas de respuesta al dióxido de carbono son similares a las de la figura 36-11, salvo que se desvían a la izquierda. En otras palabras, aparece una estimulación respiratoria de la misma magnitud con cifras arteriales más bajas de P_{CO_2}. Se calcula que la curva de respuesta del dióxido de carbono se desvía 0.8 mmHg a la izquierda por cada nanomol de aumento en los hidrogeniones arterial. Se elimina cerca de 40% de la reacción ventilatoria al dióxido de carbono si se previene el aumento del hidrogenión arterial causado por este gas. Como se indicó antes, tal vez 60% restante se deba al efecto del dióxido de carbono en el líquido espinal o a la concentración de hidrogeniones en el líquido intersticial cerebral.

PAUSA RESPIRATORIA

La respiración puede inhibirse por control voluntario por algún tiempo, pero al final se vence este control. El punto en el que la respiración ya no puede impedirse de forma voluntaria se llama **punto de quiebre**. Este se debe al aumento de la P_{CO_2} arterial y al descenso de la P_{O_2}. Las personas pueden detener la respiración más tiempo luego de eliminar los cuerpos carotídeos. La respiración de oxígeno al 100% antes de detener la respiración eleva la P_{O_2} al principio, por lo que el

punto de quiebre se retrasa. Lo mismo se aplica a la hiperventilación de aire ambiental, ya que se expulsa dióxido de carbono y la P_{CO_2} es más baja al principio. Al parecer hay factores reflejos o mecánicos que influyen en el punto de quiebre, ya que los sujetos que pausan la respiración lo más posible y luego respiran una mezcla gaseosa baja en oxígeno y alta en dióxido de carbono pueden detener la respiración por cerca de 20 s más. Los factores psicológicos también participan y los sujetos pueden interrumpir la respiración más tiempo cuando se les dice que su desempeño es muy bueno en comparación a cuando no se les dice.

INFLUENCIAS NO QUÍMICAS EN LA RESPIRACIÓN

RESPUESTAS MEDIADAS POR RECEPTORES EN VÍAS RESPIRATORIAS Y PULMONES

Los receptores de las vías respiratorias y los pulmones están inervados por fibras vagales mielinizadas y no mielinizadas. Estas últimas son fibras C. Los receptores inervados por las fibras mielinizadas a menudo se dividen en **receptores de adaptación lenta** y **receptores de adaptación rápida** con base en si la estimulación sostenida genera descarga prolongada o pasajera en las fibras nerviosas aferentes (cuadro 36-2). Se supone que el otro grupo de receptores consiste en terminaciones de fibras C y se clasifican en subgrupos pulmonar y bronquial según su ubicación.

El acortamiento de la inspiración que produce la actividad aferente vagal (fig. 36-3) está mediado por receptores de adaptación lenta, como los **reflejos de Hering-Breuer.** El reflejo de inflación de Hering-Breuer es un aumento en la duración de la espiración originado por la inflación pulmonar constante, y el reflejo de desinflación de Hering-Breuer corresponde al decremento en la duración de la espiración producido por la desinflación marcada de los pulmones. Como los receptores de adaptación rápida son estimulados por sustancias como la histamina, se les llama **receptores irritantes.** La activación de los receptores de adaptación rápida en la tráquea causa tos, broncoconstricción y secreción mucosa; la activación de los receptores de activación rápida en los pulmones tal vez ocasione hiperpnea.

Las terminaciones de las fibras C se hallan cerca de los vasos pulmonares y se les denomina receptores J (yuxtacapilares, [*juxtacapillary*]). Estos se estimulan por la hiperinflación pulmonar, pero reaccionan también a la administración intravenosa o intracardiaca de sustancias, como la capsaicina. La reacción refleja generada es la apnea, seguida de respiración rápida, bradicardia e hipotensión (**quimiorreflejo pulmonar**). Se obtiene una respuesta similar con los receptores del corazón (**reflejo de Bezold-Jarisch** o **quimiorreflejo coronario**). La participación fisiológica de este reflejo es incierta, pero quizá se presente en estados patológicos, como congestión pulmonar o embolismo, en los cuales aquél se debe a sustancias endógenas.

TOS Y ESTORNUDO

La tos inicia con una inspiración profunda seguida de espiración forzada a través de la glotis cerrada. Esto aumenta la presión intrapleural a 100 mmHg o más. Luego, la glotis se abre de manera súbita, lo cual da lugar a la salida explosiva de aire a velocidades de hasta 965 km/h. El estornudo es un esfuerzo espiratorio similar con la glotis abierta todo el tiempo. Estos reflejos expulsan irritantes y conservan limpias las vías respiratorias. En el recuadro clínico 36-1 se consideran otros aspectos de la inervación en un caso especial.

AFERENTES DE LOS PROPIOCEPTORES

Algunos experimentos controlados de manrea cuidadosa muestran que los movimientos activos y pasivos de las articulaciones estimulan

CUADRO 36-2 Receptores en las vías respiratorias y los pulmones

Inervación vagal	Tipo	Localización en intersticio	Estímulo	Respuesta
Mielinizadas	Adaptación lenta	Entre las células de músculo liso (?)	Inflación pulmonar	Acortamiento del tiempo inspiratorio Reflejos de inflación y desinflación de Hering-Breuer Broncodilatación Taquicardia Hiperpnea
	Adaptación rápida	Entre las células epiteliales de las vías respiratorias	Hiperinflación pulmonar Sustancias exógenas y endógenas (p. ej., histamina, prostaglandinas)	Tos Constricción bronquial Secreción de moco
Fibras C no mielinizadas	Fibras C pulmonares Fibras C bronquiales	Cerca de los vasos sanguíneos	Hiperinflación pulmonar Sustancias exógenas y endógenas (p. ej., capsaicina, bradicinina, serotonina)	Apnea seguida de respiración rápida Constricción bronquial Bradicardia Hipotensión Secreción de moco

Modificado con autorización de Berger AJ, Hornbein TF: Control of respiration. En: *Textbook of Physiology*, 21st ed. Vol. 2 Patton HD, *et al.* (eds.). Saunders, 1989.

RECUADRO CLÍNICO 36-1

Inervación pulmonar y pacientes con trasplantes de corazón y pulmón

El trasplante de corazón y pulmonar ya es un tratamiento establecido para la enfermedad pulmonar grave y otros padecimientos. En las personas con trasplante, la aurícula derecha del receptor se sutura con el corazón injertado y el corazón del donador no se inerva de nuevo; por ello, la frecuencia cardiaca en reposo es elevada. La tráquea del injerto se sutura a la del receptor, justo por arriba de la carina, y las fibras aferentes de los pulmones no crecen de nuevo. Por consiguiente, los pacientes saludables con trasplantes de corazón y pulmón brindan la oportunidad de valorar la función de la inervación pulmonar en la fisiología normal. Sus respuestas de tos a la estimulación traqueal son normales porque la tráquea permanece inervada, pero no existe respuesta de tos a la estimulación de las vías respiratorias. Los bronquios tienden a dilatarse más de lo normal. Además, aparece la cantidad normal de bostezos y suspiros, lo cual indica que estos no dependen de la inervación pulmonar. Por último, hay ausencia de los reflejos de Hering-Breuer, pero el tipo respiratorio en reposo es normal, lo cual indica que estos reflejos no desempeñan una función importante en la regulación de la respiración en reposo en los seres humanos.

RECUADRO CLÍNICO 36-2

Aferentes de los "centros superiores"

El dolor y los estímulos emocionales afectan la respiración, por lo cual también debe haber aferentes del sistema límbico y el hipotálamo a las neuronas respiratorias en el tronco del encéfalo. Además, aunque la respiración no suele ser un fenómeno consciente, tanto la inspiración como la espiración están bajo el control voluntario. Las vías para el control voluntario pasan de la neocorteza a las neuronas motoras que inervan los músculos respiratorios, sin pasar por las neuronas bulbares.

Como el control voluntario y automático de la respiración se encuentran separados, la regulación automática a veces se interrumpe sin perder el control voluntario. La situación clínica resultante se llama la "**maldición de Ondina"**. En la leyenda alemana, Ondina era una ninfa acuática que tenía un amante mortal infiel. El rey de las ninfas del agua castigó al amante con una maldición que le arrebató todas sus funciones automáticas. En este estado, solo podía sobrevivir si permanecía despierto y recordaba respirar. Al final, se quedó dormido por agotamiento y su respiración se detuvo. Los pacientes con este intrigante trastorno casi siempre tienen poliomielitis bulbar o procesos patológicos que comprimen el bulbo raquídeo.

la respiración, tal vez porque los impulsos en las vías aferentes de los propioceptores en músculos, tendones y articulaciones estimulan las neuronas inspiratorias. Posiblemente este efecto ayude a aumentar la ventilación durante el ejercicio. Otras vías aferentes se consideran en el recuadro clínico 36-2.

COMPONENTES RESPIRATORIOS DE LOS REFLEJOS VISCERALES

La inhibición de la respiración y el cierre de la glotis durante el vómito, la deglución y los estornudos no solo evita la aspiración de alimento hacia la tráquea, en el caso del vómito, también fija el tórax para que la contracción de los músculos abdominales aumente la presión intraabdominal. Hay cierre de la glotis e inhibición de la respiración similares durante el pujo voluntario y el involuntario.

El **hipo** constituye una contracción espasmódica del diafragma y otros músculos inspiratorios; esto origina una inspiración durante la cual la glotis se cierra de forma súbita. El cierre glótico es el causante de la sensación y el sonido característicos. El hipo ocurre en el feto dentro del útero y durante toda la vida extrauterina. Su función se desconoce. La mayoría de los episodios de hipo es de corta duración y a menudo responde a la pausa respiratoria u otras medidas que aumentan la P_{CO_2} arterial. El hipo intratable, que puede ser debilitante, a veces reacciona a los antagonistas de la dopamina y tal vez a algunos compuestos analgésicos de acción central.

El **bostezo** es un acto respiratorio peculiar "contagioso", cuyas bases e importancia fisiológicas se desconocen. Como el hipo, se observa en la vida intrauterina; existe en peces y tortugas, así como en los mamíferos. Ya se desacreditó la idea de que es necesario para aumentar el ingreso de oxígeno. Los alveolos hipoventilados presentan tendencia a colapsar y se sugirió que la inspiración profunda con estiramiento de los mismos previene el desarrollo de atelectasias. Sin embargo, en experimentos reales no pudo demostrarse que el bostezo tuviera un efecto preventivo de estas últimas. El bostezo aumenta el retorno venoso al corazón, lo cual beneficia la circulación; se sugirió que es una señal no verbal empleada para la comunicación entre monos en un grupo y podría argumentarse que a un nivel distinto, lo mismo se aplica a los seres humanos.

EFECTOS RESPIRATORIOS DE LA ESTIMULACIÓN DE LOS BARORRECEPTORES

Las fibras aferentes de los barorreceptores en senos carotídeos, cayado aórtico, aurículas y ventrículos relevan la información a las neuronas respiratorias, así como a las neuronas vasomotoras e inhibidoras cardiacas en el bulbo raquídeo. Los impulsos de estos receptores impiden la respiración, pero el efecto inhibidor es leve y tiene poca importancia fisiológica. En el estado de choque, la hiperventilación se debe a estimulación de los quimiorreceptores causada por acidosis e hipoxia consecutivas al estancamiento local del flujo sanguíneo; aquélla no está mediada por barorreceptores. La actividad de las neuronas inspiratorias influye en la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca, y la actividad de las áreas vasomotora y cardiaca del bulbo raquídeo quizá cause efectos menores en la respiración.

EFECTOS DEL SUEÑO

La respiración se controla de modo menos riguroso durante el sueño en comparación con la vigilia, los adultos normales tienen breves periodos de apnea durante el sueño. Los cambios en la respuesta ventilatoria a la hipoxia varían. Si la P_{CO_2} cae durante la vigilia, varios estímulos de los propioceptores y el ambiente mantienen la respiración, pero en el curso del sueño estos estímulos se hallan disminuidos y el descenso de la P_{CO_2} puede causar apnea. Durante el sueño con movimientos oculares rápidos, la respiración es irregular y la respuesta al dióxido de carbono es muy variable.

ANOMALÍAS RESPIRATORIAS

ASFIXIA

En la asfixia generada por oclusión de la vía respiratoria, se desarrollan juntas la hipercapnia y la hipoxia agudas. La estimulación respiratoria es pronunciada, con esfuerzos respiratorios violentos. La presión sanguínea y la frecuencia cardiaca se elevan de manera aguda, aumenta la secreción de catecolaminas y el pH sanguíneo tiene una reducción súbita. Al final los esfuerzos respiratorios cesan, la presión sanguínea cae y la frecuencia cardiaca disminuye. En este punto, los animales asfixiados aún pueden reanimarse con respiración artificial, aunque tienden a la fibrilación ventricular, tal vez por la combinación de daño miocárdico hipóxico y los valores altos de catecolaminas circulantes. Si no se inicia la respiración artificial, el paro cardiaco ocurre en 4 o 5 min.

AHOGAMIENTO

Este corresponde a la asfixia generada por inmersión, casi siempre en agua. En cerca de 10% de los ahogamientos, los primeros jadeos con entrada de agua después de perder la lucha por no respirar causan laringoespasmo y la muerte ocurre por asfixia sin presencia de agua en los pulmones. En los casos restantes, al final los músculos de la glotis se relajan y el líquido entra en los pulmones. El agua dulce se absorbe con rapidez, lo cual diluye el plasma y causa hemólisis intravascular. El agua de mar es muy hipertónica y atrae líquido desde el sistema vascular a los pulmones; esto reduce el volumen plasmático. El objetivo inmediato en el tratamiento del ahogamiento es la reanimación, por supuesto, pero las medidas terapéuticas a largo plazo también deben considerar los efectos circulatorios del agua en los pulmones.

RESPIRACIÓN PERIÓDICA

Los efectos agudos de la hiperventilación voluntaria demuestran la interacción de los mecanismos químicos que regulan la respiración. Cuando una persona normal hiperventila durante 2 a 3 min, se detiene y permite que la respiración continúe sin ejercer un control voluntario sobre ésta, hay un periodo de apnea. Este va seguido de unas cuantas respiraciones superficiales y luego otro periodo de apnea, seguido de nuevo por unas cuantas respiraciones (**respiración periódica**). Los ciclos pueden durar algún tiempo antes de reanudarse la respiración normal (**fig. 36-12**). Al parecer, la apnea se debe a la falta de dióxido de carbono porque no se presenta luego de la hiperventilación con mezclas de gas que contienen 5% de dióxido de carbono. Durante la apnea, la P_{O_2} alveolar cae y la P_{CO_2} se eleva. La respiración continúa por la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos antes que el nivel de dióxido de carbono se normalice. Unas cuantas respiraciones eliminan el estímulo hipóxico y la respiración se detiene hasta que la P_{O_2} cae de nuevo. Sin embargo, la P_{CO_2} regresa de forma gradual a la normalidad y se reanuda la respiración habitual. Los cambios en los tipos respiratorios tal vez sean síntoma de enfermedad (**recuadro clínico 36-3**).

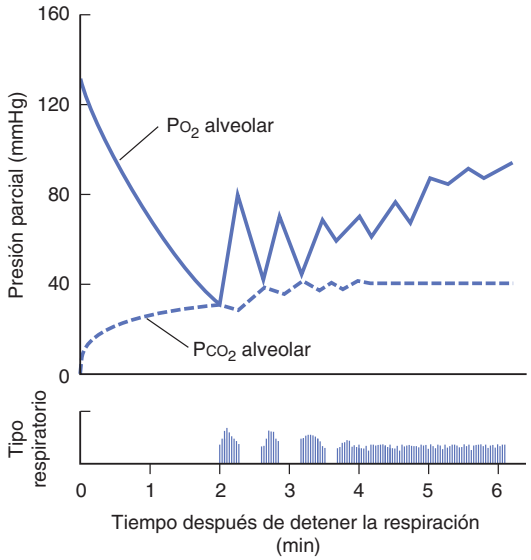


FIGURA 36-12 Cambios en la respiración y la composición del aire alveolar después de hiperventilación forzada por 2 min. Las barras en la parte inferior indican la respiración, mientras los espacios en blanco significan apnea.

EFECTOS DEL EJERCICIO

El ejercicio representa un ejemplo fisiológico para explorar muchos de los sistemas de control explicados antes. Por supuesto que deben operar muchos mecanismos cardiovasculares y respiratorios de manera integrada para satisfacer las necesidades de oxígeno del tejido activo, así como para eliminar del organismo el dióxido de carbono y el calor adicionales durante el ejercicio. Los cambios circulatorios aumentan el flujo sanguíneo muscular al tiempo que mantienen la circulación adecuada en el resto del cuerpo. Además, se incrementa la extracción de oxígeno de la sangre en los músculos activos, así como la ventilación. Esto aporta oxígeno adicional, elimina parte del calor y excreta el dióxido de carbono adicional. A continuación, se presenta una descripción enfocada en la regulación ventilatoria y el oxígeno hístico, ya que muchos otros aspectos de la regulación se analizaron en los capítulos previos.

CAMBIOS EN LA VENTILACIÓN

Durante el ejercicio, se eleva la cantidad de oxígeno que entra a la sangre en los pulmones porque la cantidad de oxígeno agregada a cada unidad de sangre y el flujo sanguíneo pulmonar por minuto

RECUADRO CLÍNICO 36-3

Respiración periódica en la enfermedad

Respiración de Cheyne-Stokes

La respiración periódica se presenta en varios estados patológicos y a menudo se llama **respiración de Cheyne-Stokes.** Esta se ve más a menudo en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y uremia, pero también ocurre en sujetos con enfermedad cerebral y durante el sueño en algunas personas normales. Algunos de los enfermos con respiración de Cheyne-Stokes presentan mayor sensibilidad al dióxido de carbono. Al parecer, el aumento en la respuesta se debe a la interrupción de las vías neurales que inhiben la respiración de manera normal. En estos individuos, el dióxido de carbono causa hiperventilación relativa, lo cual disminuye la P_{CO_2} arterial. Durante la apnea resultante, esta última se eleva de nuevo a valores normales, pero el mecanismo respiratorio responde de nuevo de modo exagerado al dióxido de carbono. La respiración cesa y el ciclo se repite.

Otra causa de respiración periódica en pacientes con cardiopatía es la prolongación del tiempo de circulación de los pulmones al cerebro, de manera que los cambios en la presión arterial de los gases tardan más en influir en el área respiratoria del bulbo raquídeo. Cuando los individuos con circulación más lenta hiperventilan, disminuye la P_{CO_2} de la sangre en sus pulmones, pero la sangre con P_{CO_2} baja tarda más de lo normal en llegar al cerebro. Durante este periodo, la P_{CO_2} de la sangre capilar pulmonar continúa en descenso y cuando llega al cerebro, la P_{CO_2} baja inhibe el área respiratoria, lo cual causa apnea. En otras palabras, el sistema de control respiratorio varía porque el ciclo de retroalimentación negativa de los pulmones al cerebro es más largo de lo normal.

Apnea durante el sueño

Los episodios de apnea durante el sueño pueden ser de origen central; es decir, consecutivos a la falta de descarga de los nervios que producen la respiración, o quizá sean consecuencia de obstrucción de la vía respiratoria (**apnea obstructiva del sueño**). Esto puede ocurrir a cualquier edad y se genera cuando los músculos faríngeos se relajan durante el sueño. En algunos casos, la falta de contracción de los músculos genioglosos en el curso de la inspiración contribuye al bloqueo. Los músculos genioglosos llevan la lengua hacia adelante, y si no se contraen o son débiles la lengua obstruirá las vías respiratorias. Después de esfuerzos respiratorios cada vez más fuertes, el paciente despierta, realiza unas cuantas respiraciones normales y se duerme de nuevo. Los episodios apneicos son más frecuentes durante el sueño de movimientos oculares rápidos, cuando los músculos se encuentran más hipotónicos. Los síntomas incluyen ronquidos sonoros, cefaleas matutinas, fatiga y somnolencia diurna. El trastorno, si es intenso y duradero, puede causar hipertensión y sus complicaciones. Las apneas frecuentes pueden hacer que el sujeto se despierte brevemente y por muchas veces durante el sueño y que esté somnoliento en las horas diurnas. Con tal situación no cabe la sorpresa de detectar que la incidencia de accidentes en vehículos motorizados en casos de apnea hípnica sea siete veces mayor de lo que es en la población general de personas que conducen vehículos.

AVANCES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la apnea hípnica depende del paciente y de la causa (si se conoce). Las medidas por tomar son intervenciones leves o moderadas, hasta la cirugía. Entre las primeras están los cambios de posición, dispositivos dentales para redistribuir la arquitectura de las vías respiratorias, evitar el uso de miorrelajantes (como bebidas alcohólicas) o fármacos que disminuyan el impulso respiratorio o el uso de presión positiva continua de vías respiratorias. La apnea hípnica muestra una mayor frecuencia en personas con sobrepeso u obesas, razón por la cual el adelgazamiento también puede ser eficaz.

aumentan. La P_{O_2} de sangre que fluye a los capilares pulmonares disminuye de 40 a 25 mmHg o menos, por lo que el gradiente alveolocapilar de P_{O_2} se incrementa y entra más oxígeno en la sangre. El flujo sanguíneo por minuto se eleva de 5.5 L/min hasta 20 a 35 L/min. Por tanto, la cantidad total de oxígeno que ingresa a la sangre aumenta de 250 ml/min en reposo hasta valores de 4 000 L/min. La cantidad de dióxido de carbono eliminada de cada unidad de sangre se eleva y la excreción de dióxido de carbono se incrementa de 200 ml/min hasta 8 000 L/min. El aumento en la captación de oxígeno es proporcional a la carga de trabajo, hasta un máximo. Por arriba de este máximo, el consumo de oxígeno se nivela y la concentración sanguínea de lactato continúa creciendo (fig. 36-13). El lactato proviene de los músculos en los cuales la síntesis aeróbica de las reservas energéticas no puede conservarse al ritmo de su utilización; por ello se incurre en una **deuda de oxígeno**.

La ventilación aumenta de forma súbita al inicio del ejercicio, luego sigue una pausa breve con un incremento ulterior más gradual (fig. 36-14). Con el ejercicio moderado, el incremento se debe sobre todo a un aumento en la profundidad de la respiración; esto

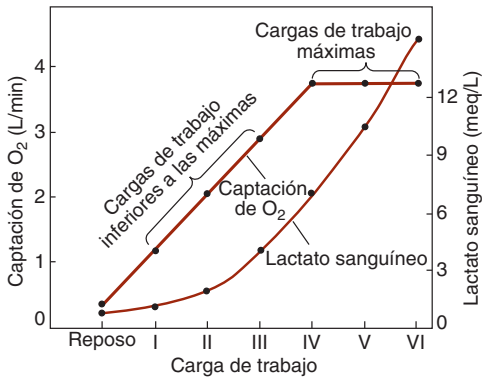


FIGURA 36-13 Relación entre la carga de trabajo, concentración sanguínea de lactato y captación de oxígeno (O_2). I-VI, cargas de trabajo crecientes producidas por el aumento de la velocidad y la inclinación de una banda sinfín en la que trabajaron los sujetos.
(Reproducido con autorización de Mitchell JH, Blomqvist G: Maximal oxygen uptake. N Engl J Med 1971;May6;284(18):1018-1022.)

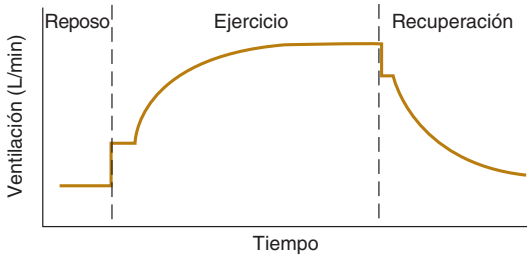


FIGURA 36-14 Representación diagramática de los cambios en la ventilación durante el ejercicio. Véase el texto para obtener detalles.

se acompaña de incremento en la frecuencia respiratoria cuando el ejercicio es más intenso. La ventilación disminuye de manera abrupta cuando el ejercicio se interrumpe, le sigue una pausa breve y luego un declive más parcial hasta los valores previos al ejercicio. Es probable que el incremento súbito al principio del ejercicio se deba a estímulos psíquicos e impulsos aferentes de los propioceptores en músculos, tendones y articulaciones. El aumento más gradual tal vez sea de origen humoral, aunque el pH, la P_{CO_2} y la P_{O_2} permanecen relativamente constantes durante el ejercicio moderado. La elevación de la ventilación es proporcional a la del consumo de oxígeno, pero aún se debate mucho sobre los mecanismos que estimulan la respiración. Quizá participe el aumento de la temperatura corporal. El ejercicio incrementa la concentración plasmática de iones potasio y este aumento podría estimular los quimiorreceptores periféricos. Además, tal vez aumente la sensibilidad de las neuronas que controlan la respuesta al dióxido de carbono o quizá las fluctuaciones respiratorias en la P_{CO_2} arterial se eleven, de manera que aunque la P_{CO_2} arterial media no aumenta, el dióxido de carbono es la causa del incremento en la ventilación. Asimismo, al parecer el oxígeno participa a pesar de la falta de descenso en la P_{O_2} arterial, ya que durante la realización de un trabajo de cierta magnitud, el aumento en la ventilación cuando se respira oxígeno al 100% es 10 a 20% menor comparado con el incremento mientras se respira aire ambiental. Por ende, por ahora parece que distintos factores se combinan para generar el aumento observado en la ventilación durante el ejercicio moderado.

Cuando el ejercicio se vuelve más vigoroso, la amortiguación de las mayores cantidades de ácido láctico que se produce libera más dióxido de carbono, lo que incrementa aún más la ventilación. La respuesta al ejercicio graduado se muestra en la **figura 36-15**. Con la elevación de la producción de ácido, los incrementos en la ventilación y la síntesis de dióxido de carbono se mantienen proporcionales; por ello, el dióxido de carbono alveolar y arterial cambia relativamente poco (**amortiguación isocápnica**). La P_{O_2} alveolar se eleva a causa de la hiperventilación. Con la acumulación adicional de ácido láctico, el aumento en la ventilación rebasa la generación de dióxido de carbono y la P_{CO_2} alveolar se reduce de manera súbita, al igual que la P_{CO_2} arterial. La disminución de esta última causa una compensación respiratoria para la acidosis metabólica inducida por el ácido láctico adicional. El aumento ulterior en la ventilación producido por la acidosis depende de los cuerpos carotídeos y no ocurre si estos se extirpan.

La frecuencia respiratoria después del ejercicio no llega a valores basales hasta no reponer la deuda de oxígeno. Esto quizá tarde

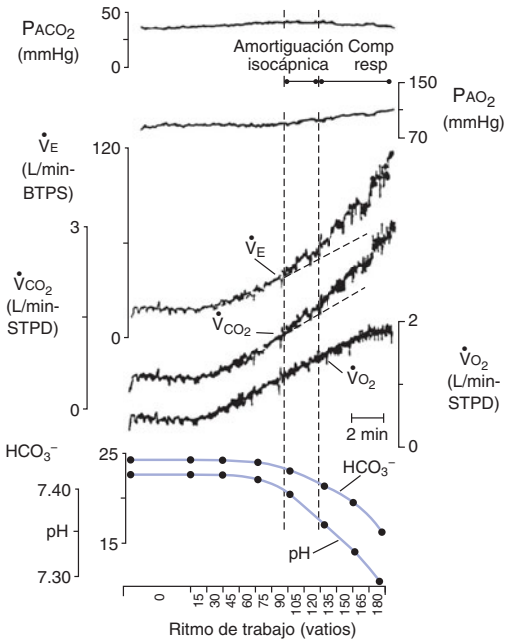


FIGURA 36-15 Respuestas fisiológicas al ritmo de trabajo durante el ejercicio. Los cambios en la P_{CO_2} alveolar, la Po alveolar, la ventilación ($\dot{V}_E$), la producción de dióxido de carbono ($\dot{V}_{CO_2}$), el consumo de oxígeno ($\dot{V}_{O_2}$), el bicarbonato (HCO_3^-) arterial y el pH arterial con los aumentos graduados en el trabajo de un varón adulto en una bicicleta con ergómetro. Comp. resp., compensación respiratoria. STPD, temperatura (0°C) y presión (760 mmHg) estándares, en clima seco. Las líneas de guiones destacan la desviación en relación con la respuesta lineal. Consúltese el texto en busca de más detalles. (Reproducido con autorización de Wasserman K: Breathing during exercise. N Engl J Med 1978 Apr 6; 298(14):780-785).

hasta 90 min. El estímulo para la ventilación después del ejercicio no es la P_{CO_2} arterial, la cual es normal o baja, ni la P_{O_2} arterial, que es normal o elevada, sino la concentración arterial alta de hidrogeniones consecutiva a la acidemia láctica. La magnitud de la deuda de oxígeno es la cantidad a la cual el consumo de oxígeno rebasa al consumo basal desde el final del esfuerzo hasta que el consumo de oxígeno regresa a los niveles previos al ejercicio. Durante el pago de la deuda de oxígeno, la concentración de este en la mioglobina muscular se eleva un poco. Se sintetizan de nuevo ATP y fosforilcreatina, y se elimina el ácido láctico, del cual 80% se convierte en glucógeno y 20% se metaboliza hasta dióxido de carbono y agua (H_2O).

CAMBIOS EN LOS TEJIDOS

La captación máxima de oxígeno durante el ejercicio está limitada por la velocidad máxima a la que se transporta este gas a las mitocondrias en el músculo activo. Sin embargo, tal limitación no suele deberse a la captación deficiente de oxígeno en los pulmones; la hemoglobina de la sangre arterial se halla saturada, incluso durante el ejercicio más intenso.

Durante el ejercicio, los músculos que se contraen usan más oxígeno y la P_{O_2} del tejido y de la sangre venosa proveniente del músculo activo cae casi a cero. Más oxígeno difunde desde la sangre, la P_{O_2} de la sangre en los músculos se reduce súbitamente y se

extrae más oxígeno de la hemoglobina. Como el lecho capilar del músculo activo se dilata y se abren muchos capilares que habían estado cerrados, la distancia media desde la sangre a las células de ese tejido disminuye mucho; esto facilita el desplazamiento de oxígeno de la sangre a las células. La curva de disociación de oxígeno-hemoglobina tiene una pendiente marcada en el intervalo de P_{O_2} menor de 60 mmHg; se aporta una cantidad relativamente grande de oxígeno por cada descenso de 1 mmHg en la P_{O_2} (fig. 35-2). Se aporta oxígeno adicional porque como resultado de la acumulación de dióxido de carbono y el aumento en la temperatura de los tejidos activos (y tal vez por un incremento en el 2,3-difosfoglicerato eritrocítico), la curva de disociación se desplaza a la derecha. El efecto neto es un incremento al triple en la extracción de oxígeno de cada unidad de sangre (fig. 35-3). Como este aumento se acompaña de una elevación de 30 veces o más en el flujo sanguíneo, es posible que la tasa metabólica del músculo aumente hasta 100 veces durante el ejercicio.

TOLERANCIA AL EJERCICIO Y FATIGA

¿Qué determina la máxima cantidad de ejercicio que puede realizar una persona? Es obvio que la tolerancia al ejercicio tiene una dimensión de tiempo y una de intensidad. Por ejemplo, un varón joven con buena condición física puede generar una potencia cercana a 700 watts por un minuto en una bicicleta, 300 watts por 5 min y 200 watts durante 40 min. Solía argumentarse que los factores limitantes en el desempeño de ejercicio eran la velocidad a la cual podía aportarse oxígeno a los tejidos o la velocidad a la que el oxígeno era capaz de entrar en el organismo y en los pulmones. Estos factores participan, pero está claro que otros elementos también contribuyen a que el ejercicio se detenga cuando la sensación de **fatiga** progresa a la sensación de agotamiento. La fatiga surge en parte por el bombardeo al cerebro con impulsos nerviosos provenientes de los músculos y porque el declive del pH sanguíneo generado por la acidosis láctica también hace que el sujeto se sienta cansado, así como el incremento de la temperatura corporal, la disnea y, tal vez, la sensación incómoda producida por la activación de los receptores J en los pulmones.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La respiración está bajo el control voluntario (ubicado en la corteza cerebral) y la regulación automática (impulsada por células marcapasos en el bulbo raquídeo). Existe inervación recíproca en los músculos espiratorios e inspiratorios, ya que las neuronas motoras que inervan los músculos espiratorios se encuentran inactivas cuando las neuronas motoras de los músculos inspiratorios están activas y viceversa.
- El complejo pre-Bötzinger a ambos lados del bulbo raquídeo contiene células marcapaso acopladas mediante sinapsis que permiten la generación rítmica de la respiración. La actividad espontánea de estas neuronas puede alterarse a causa de las neuronas del centro neumotáxico, aunque no se comprende la función reguladora total de estas neuronas en la respiración normal.
- Los tipos respiratorios son sensibles a sustancias químicas en la sangre mediante la activación de quimiorreceptores respiratorios. Hay quimiorreceptores en los cuerpos carotídeos y aórticos, así como en grupos celulares del bulbo raquídeo. Estos quimiorreceptores reaccionan a los cambios en la P_{O_2} y la P_{CO_2}, así como a los hidrogeniones para regular la respiración.
- Además, los receptores de la vía respiratoria están inervados por fibras vagales mielinizadas de adaptación rápida. Los receptores de adaptación lenta pueden activarse con la inflación pulmonar. Los receptores de adaptación rápida, o receptores de irritantes, se activan por sustancias como la histamina; estos generan tos e incluso hiperpnea.
- Los receptores de las vías respiratorias también se hallan inervados por fibras vagales no mielinizadas (fibras C), las cuales casi siempre se encuentran junto a los vasos pulmonares. Aquéllos se estimulan a causa de la hiperinflación (o sustancias exógenas, incluida capsaicina) e inducen un reflejo químico pulmonar. No se comprende aún la participación fisiológica de esta respuesta.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. Las principales neuronas de control respiratorio:
   A. emiten oleadas regulares de impulsos a los músculos espiratorios durante la respiración tranquila
   B. no se afectan por la estimulación de los receptores de dolor
   C. se localizan en la protuberancia
   D. emiten grupos regulares de impulsos a los músculos inspiratorios durante la respiración tranquila
   E. no se alteran por impulsos de la corteza cerebral.
2. El ácido láctico intravenoso aumenta con la ventilación. Los receptores generadores de este reflejo se localizan en:
   A. el bulbo raquídeo
   B. los cuerpos carotídeos
   C. el parénquima pulmonar
   D. los barorreceptores aórticos
   E. la tráquea y los bronquios grandes.
3. La respiración espontánea se interrumpe después de:
   A. sección del tronco del encéfalo por arriba de la protuberancia
   B. sección del tronco del encéfalo en el extremo caudal del bulbo raquídeo
   C. vagotomía bilateral
   D. vagotomía bilateral combinada con sección del tronco del encéfalo en el borde superior de la protuberancia
   E. sección de la médula espinal al nivel del primer segmento torácico.
4. Los siguientes fenómenos fisiológicos que ocurren *in vivo* se listan en desorden: 1) disminución del pH del LCR; 2) aumento de la P_{CO_2} arterial; 3) aumento de la P_{CO_2} del LCR; 4) estimulación de los quimiorreceptores bulbares; 5) incremento de la P_{CO_2} alveolar.
   ¿Cuál es la secuencia usual en la que ocurren cuando afectan la respiración?
   A. 1, 2, 3, 4, 5
   B. 4, 1, 3, 2, 5
   C. 3, 4, 5, 1, 2
   D. 5, 2, 3, 1, 4
   E. 5, 3, 2, 4, 1.
5. Los siguientes fenómenos que ocurren en los cuerpos carotídeos cuando se exponen a la hipoxia se listan en orden aleatorio: 1) despolarización de las células del glomo tipo I; 2) excitación de las terminaciones nerviosas aferentes; 3) disminución de la conductancia de conductos de potasio sensibles a la hipoxia en las

células del glomo tipo I; 4) entrada de calcio ionizado a las células del glomo tipo I; 5) disminución de la salida de potasio.

¿Cuál es la secuencia en la que ocurren en la exposición a hipoxia?

A. 1, 3, 4, 5, 2
B. 1, 4, 2, 5, 3
C. 3, 4, 5, 1, 2
D. 3, 1, 4, 5, 2
E. 3, 5, 1, 4, 2.

6. Se esperaría que la inyección de un fármaco que estimula los cuerpos carotídeos causara:

A. descenso del pH en sangre arterial
B. disminución en la P_{CO_2} de sangre arterial
C. aumento en la concentración de bicarbonato en sangre arterial
D. incremento en la excreción urinaria de sodio
E. aumento del cloruro plasmático.

7. ¿Cuál de los siguientes componentes de la sangre o el líquido cefalorraquídeo no afectan la respiración cuando esta se modifica?

A. Concentración arterial de bicarbonato
B. Concentración arterial de hidrogeniones
C. Concentración arterial de sodio ionizado
D. Concentración de dióxido de carbono en líquido cefalorraquídeo
E. Concentración de hidrogeniones en líquido cefalorraquídeo.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Barnes PJ: Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000;343:269.

Crystal RG, West JB (editors): *The Lung: Scientific Foundations,* 2nd ed. Lippincott-Raven, 1997.

Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, *et al.* (editors): *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders,* 4th ed. McGraw-Hill, 2008.

Jones NL, Killian KJ: Exercise limitation in health and disease. N Engl J Med 2000;343:632.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 2002;347:43.

Putnam RW, Dean JB, Ballantyne D (editors): Central chemosensitivity. Respir Physiol 2001;129:1.

Rekling JC, Feldman JL: Pre-Bötzinger complex and pacemaker neurons: Hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. Annu Rev Physiol 1998;60:385.

West JB: *Respiratory Physiology: The Essentials,* 8th ed. Wolers Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

SECCIÓN VII Fisiología renal

Los riñones, la vejiga y los uréteres constituyen el aparato urinario. En el interior de los riñones la unidad funcional es la nefrona y cada riñón tiene alrededor de 1 millón de estas. Los riñones intervienen de manera esencial en la regulación de la homeostasis hídrica, la composición de electrólitos (como Na, Cl, K, HCO_3), la regulación del volumen extracelular (y con ello la presión arterial), y la homeostasis acidobásica (véase cap. 39). Los riñones filtran el plasma sanguíneo y producen orina, y ello permite a dichos órganos excretar los productos de desecho metabólicos (como urea; amoniaco; sustancias químicas exógenas, como metabolitos de fármacos) del organismo. Otras de sus funciones son la reabsorción de glucosa y aminoácidos a partir del filtrado plasmático, además de regular la entrada de calcio y fosfato (que es alta en niños). Los riñones intervienen en la gluconeogénesis y durante el ayuno sintetizan y liberan glucosa en la sangre, y producen casi 20%, de la capacidad glucógena del hígado. Los riñones también son órganos endocrinos y elaboran cininas (véase cap. 32), así como 1,25-dihidroxicolecalciferol (véase cap. 21), eritropoyetina (véase cap. 37); además, sintetizan y secretan renina (véase cap. 38).

De manera específica, en los riñones, se filtra un líquido parecido al plasma a través de los capilares glomerulares hacia los túbulos renales (**filtración glomerular**). Conforme este filtrado glomerular pasa por los túbulos, se reduce su volumen y se modifica su composición por el fenómeno de **reabsorción tubular** (extracción de agua y solutos del líquido tubular) y **secreción tubular** (secreción de solutos hacia el líquido tubular) para formar la orina que entra en la pelvis renal. Desde la pelvis renal, la orina pasa hacia la vejiga y es expulsada hacia el exterior mediante la **micción**.

Las enfermedades de los riñones son muchas y entre las más comunes están las lesiones agudas y crónicas de los mismos como nefropatía diabética, síndromes nefríticos y nefróticos, riñón poliquístico, obstrucción e infección de vías urinarias y cánceres de riñón. Cuando la función de estos órganos disminuye al grado de que dejan de funcionar para conservar la salud, en ocasiones se recurre a la diálisis y al final al transplante.

La prevalencia de nefropatías va en aumento en la población mundial y también es cada vez mayor el costo de tratar enfermedades que dañan los riñones; por tal razón, estas últimas constituyen una amenaza enorme que merma los recursos asistenciales a nivel mundial. Las dos enfermedades que originan la mayor prevalencia de disfunción renal son la diabetes y la hipertensión. Se sabe que en el planeta casi mil millones de personas tienen hipertensión arterial y el número posiblemente aumente a 1 560 millones para el año 2025. A nivel mundial hay más de 240 millones de diabéticos, cifra que, según cálculos, aumentará a 380 millones para 2025. En promedio, 40% de la población de diabéticos terminará por mostrar alguna nefropatía crónica (CKD, *chronic kidney disease*), lo cual significa que también aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Se calcula que para el próximo decenio el costo global acumulativo de la diálisis y el transplante de riñón rebasará un billón de dólares.

CAPÍTULO 37

Función renal y micción

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir las características morfológicas de una nefrona típica y su riego sanguíneo.
- Definir la autorregulación y enunciar las principales teorías propuestas para explicar la autorregulación en los riñones.
- Definir la tasa de filtración glomerular, describir de qué manera se mide y enumerar los principales factores que la afectan.
- Describir el control tubular del sodio ionizado (Na^+) y el agua.
- Describir la reabsorción tubular y la secreción de glucosa y iones de potasio (K^+).
- Caracterizar de qué manera opera el mecanismo de contracorriente en el riñón para producir una orina hipertónica o hipotónica.
- Enumerar las principales clases de diuréticos y sus mecanismos de acción para aumentar el flujo urinario.
- Describir el reflejo de micción y dibujar un cistometrograma.

ANATOMÍA FUNCIONAL

NEFRONA

Cada túbulo renal individual y su glomérulo constituyen una unidad (**nefrona**). El tamaño de los riñones y el número de nefronas que contienen varían con la especie. Cada riñón del ser humano tiene casi 1 millón de nefronas. En la **figura 37-1** se muestran las estructuras específicas de la nefrona de manera esquemática.

El glomérulo, que tiene un diámetro de casi 200 µm, se forma por la invaginación de un penacho de capilares hacia el extremo dilatado y ciego de la nefrona (**cápsula de Bowman**). Los capilares reciben riego de una **arteriola aferente** y son drenados por una **arteriola eferente,** que es un poco más pequeña **(fig. 37-2)**; a partir del glomérulo, se forma el filtrado. El diámetro de la arteriola aferente es mayor que el de la eferente. Dos capas celulares separan la sangre del filtrado glomerular en la cápsula de Bowman: el endotelio capilar y el epitelio especializado de la cápsula. El endotelio de los capilares glomerulares es fenestrado y presenta poros de 70 a 90 nm de diámetro. El endotelio de los capilares glomerulares se encuentra rodeado completamente por la membrana basal glomerular junto con células especializadas llamadas podocitos. Los **podocitos** tienen múltiples seudópodos que se interdigitan (fig. 37-2) para constituir **hendiduras de filtración** en la pared capilar. Dichas hendiduras muestran una amplitud aproximada de 25 nm y cada una está cerrada por una membrana delgada. La membrana basal glomerular, o lámina basal, no contiene espacios o poros visibles. Las células estrelladas denominadas **células del mesangio** se hallan entre la lámina basal y el endotelio. Estas son similares a las células llamadas **pericitos,** los cuales se encuentran en las paredes de los capilares en otras partes del cuerpo. Las células del mesangio son muy frecuentes entre dos capilares adyacentes, en donde la membrana basal forma una vaina compartida por los dos capilares (fig. 37-2). Las células del mesangio son contráctiles e intervienen en la regulación de la filtración glomerular. Las células del mesangio secretan la matriz extracelular, captan complejos inmunitarios y participan en la evolución de las enfermedades glomerulares.

Respecto de la función, la membrana glomerular hace posible el paso libre de sustancias neutras de hasta 4 nm de diámetro y excluye casi por completo las que tienen un diámetro mayor de 8 nm. Sin embargo, las cargas en las moléculas lo mismo que su diámetro generan un efecto a su paso hacia la cápsula de Bowman. El área total del endotelio de los capilares glomerulares a través del cual ocurre la filtración en el ser humano es de casi 0.8 m^2.

En la figura 37-1, se muestran las características generales de las células que constituyen las paredes de los túbulos. No obstante, existen subtipos celulares en todos los segmentos y las diferencias anatómicas entre ellos se correlacionan con las diferencias en la función.

El **túbulo contorneado proximal** humano tiene una longitud de casi 15 mm, y 55 µm de diámetro. Su pared está constituida por una sola capa de células, las cuales se interdigitan entre sí y se fijan por medio de uniones apicales apretadas. Entre las células se encuentran extensiones del espacio extracelular denominadas **espacios intercelulares laterales.** Los bordes luminales de las

Biblioteca Médica Virtual

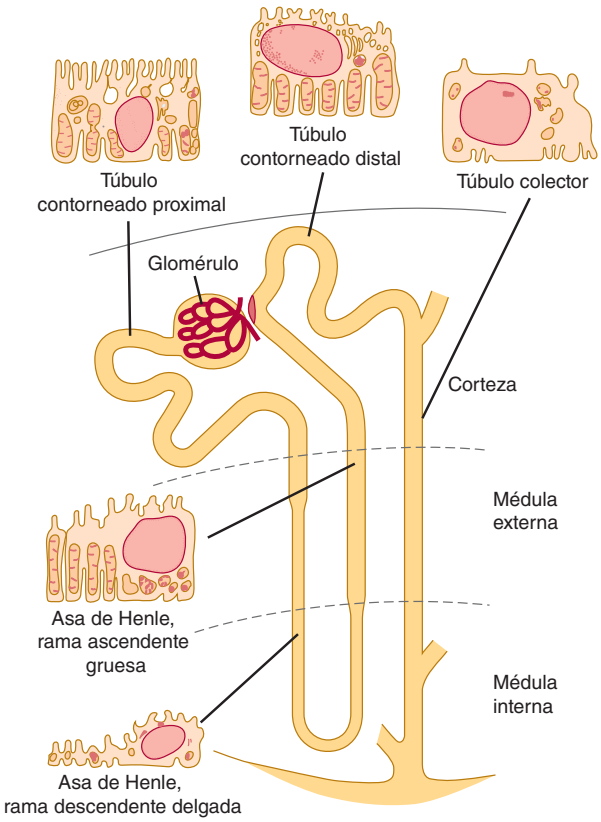


FIGURA 37-1 Diagrama de una nefrona. Se muestran también las principales características histológicas de las células que constituyen cada porción del túbulo.

células poseen un **borde en cepillo** estriado, formado por muchas microvellosidades.

El túbulo contorneado proximal se endereza y la siguiente porción de cada nefrona corresponde al **asa de Henle.** La región descendente del asa y la parte proximal de la extremidad ascendente están constituidas por células permeables delgadas. Por otra parte, la porción gruesa de la rama ascendente (fig. 37-1) está formada por células gruesas que presentan muchas mitocondrias. Las nefronas con glomérulos en las porciones externas de la corteza renal poseen asas de Henle cortas (**nefronas corticales**), en tanto aquéllas con glomérulos en la región yuxtamedular de la corteza (**nefronas yuxtamedulares**) tienen asas largas, que se extienden hasta las pirámides medulares. En el ser humano, solo 15% de las nefronas tiene asas largas.

El extremo grueso de la rama ascendente del asa de Henle llega al glomérulo de la nefrona de la cual se origina el túbulo y se aloja entre sus arteriolas aferente y eferente. Las células especializadas en el extremo forman la **mácula densa**, que se encuentra cerca de la arteriola eferente y, sobre todo, de la aferente (fig. 37-2). La mácula, las **células lacis,** las circunvecinas y las **células yuxtaglomerulares** secretoras de renina en la arteriola aferente forman el **aparato yuxtaglomerular** (fig. 38-8).

El **túbulo contorneado distal** comienza en la mácula densa y tiene casi 5 mm de longitud. Aunque su epitelio es más bajo comparado con el del túbulo proximal y, aunque están presentes algunas microvellosidades, no hay un borde en cepillo distintivo. Los túbulos distales se fusionan para constituir **túbulos colectores**; estos poseen alrededor de 20 mm de longitud y pasan a través de la corteza renal y la médula para desembocar en la pelvis del riñón, en los vértices de las pirámides medulares. El epitelio de los túbulos colectores está constituido por **células principales (células P) y células intercaladas (células I)**. Las primeras, que son las predominantes, se observan relativamente altas y presentan pocos organelos; intervienen en la reabsorción de iones de Na^+ y en la de agua estimulada por la vasopresina. Las segundas, las cuales están presentes en menor número y también se encuentran en los túbulos distales, tienen más microvellosidades, vesículas citoplásmicas y mitocondrias; se ocupan de la secreción de ácido y del transporte de bicarbonato (HCO_3^-). La longitud total de las nefronas, incluidos los túbulos colectores, fluctúa de 45 a 65 mm.

Las células en los riñones que al parecer ejercen una función secretora, además de incluir las células granulosas en el aparato yuxtaglomerular, también comprenden algunas en el tejido intersticial de la médula renal; estas han recibido el nombre de células intersticiales de la médula renal (RMIC, *renal medullary interstitial cells*) y son células especializadas similares a fibroblastos. Contienen gotitas de lípido y son el sitio principal de expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la prostaglandinsintasa (PGES). La PGE_2 es el prostanoide principal que sintetiza en los riñones y un regulador paracrino importante de la homeostasis de sal y agua. Dicha prostaglandina es secretada por RMIC, por la mácula densa y por células de los túbulos colectores; la prostaciclina (PGI_2) y otras prostaglandinas son secretadas por las arteriolas y los glomérulos.

VASOS SANGUÍNEOS

En la figura 37-3 se muestra un esquema de la circulación renal. Las **arteriolas aferentes** son ramas cortas y rectas de las arterias interlobulillares. Cada una se divide en múltiples ramas capilares para formar el penacho de vasos que se encuentra en el glomérulo. Los capilares experimentan coalescencia para formar la **arteriola eferente,** que a su vez, se divide en capilares que irrigan los túbulos (**capilares peritubulares**) antes de drenar hacia las venas interlobulillares. Por tanto, los segmentos arteriales entre los glomérulos y los túbulos son, desde el punto de vista técnico, un sistema portal y los capilares glomerulares constituyen los únicos capilares del organismo que drenan hacia las arteriolas. Sin embargo, existe relativamente escaso músculo liso en las arteriolas eferentes.

Los capilares que drenan los túbulos de las nefronas corticales forman una red peritubular, en tanto las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares drenan no solo hacia dicha red, sino también hacia los vasos que forman asas delgadísimas (los **vasos rectos**). Estas asas se sumergen en las pirámides medulares adyacentes a las asas de Henle (fig. 37-3). Los vasos rectos descendentes poseen un endotelio no fenestrado, que contiene un transportador facilitado para la urea y los vasos rectos ascendentes presentan un endotelio fenestrado, compatible con su función de conservar los solutos.

La arteriola eferente de cada glomérulo se divide en capilares que riegan múltiples nefronas diferentes. Por ende, el túbulo de cada nefrona no necesariamente recibe sangre solo de la arteriola eferente de la misma nefrona. En seres humanos, la superficie total de los capilares renales es casi igual al área de superficie total de los

Biblioteca Médica Virtual

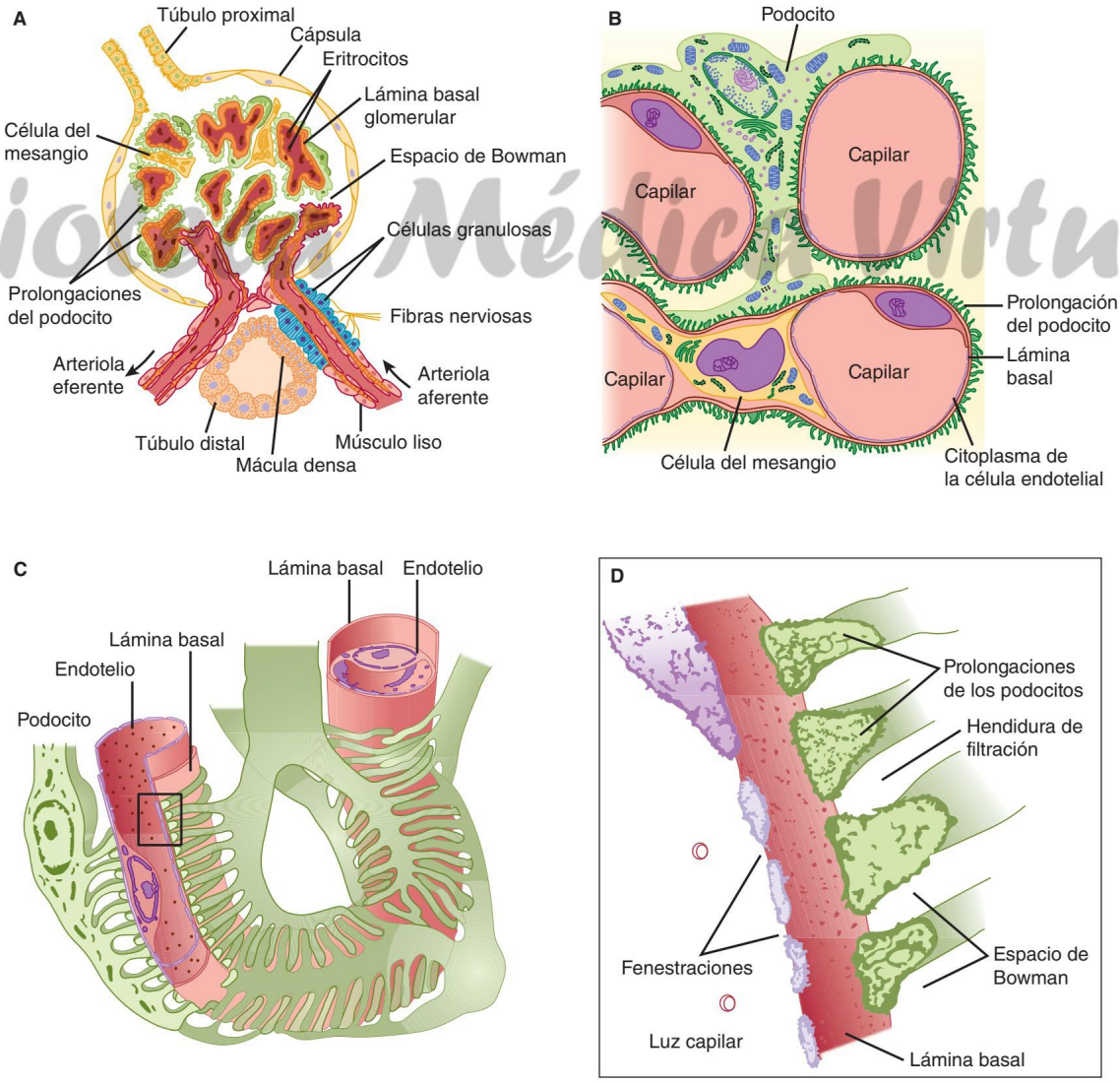


FIGURA 37-2 **Detalles estructurales del glomérulo. A)** Corte a través del polo vascular que muestra las asas capilares. **B)** Relación de las células del mesangio y los podocitos con los capilares glomerulares. **C)** Detalle del modo en que los podocitos forman hendiduras de filtración en la lámina basal y la relación de la lámina con el endotelio capilar. **D)** Crecimiento del rectángulo en C para demostrar las prolongaciones del podocito. El material borroso en sus superficies es polianión glomerular.

túbulos y ambas miden alrededor de 12 m^2. El volumen de sangre presente en los capilares renales en un determinado momento es de 30 a 40 ml.

LINFÁTICOS

Los riñones tienen un riego linfático abundante que drena a través del conducto torácico hacia la circulación venosa en el tórax.

CÁPSULA

La cápsula renal es delgada pero firme. Si el riñón se vuelve edematoso, la cápsula limita el edema y aumenta la presión del tejido (**presión intersticial renal**). Esto disminuye la tasa de filtración glomerular (GFR) y al parecer intensifica y prolonga la anuria en la lesión renal aguda (AKI).

INERVACIÓN DE LOS VASOS RENALES

Los nervios renales pasan adyacentes a los vasos sanguíneos renales conforme entran en el riñón; contienen muchas fibras eferentes simpáticas posganglionares y algunas fibras aferentes. Asimismo, parece haber una inervación colinérgica a través del nervio vago, pero es dudosa su función. La inervación preganglionar simpática se deriva sobre todo de los segmentos dorsal inferior y lumbar alto de la médula espinal, y los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares se encuentran en la cadena del ganglio simpático, en el ganglio mesentérico superior y a lo largo de la arteria renal. Las fibras

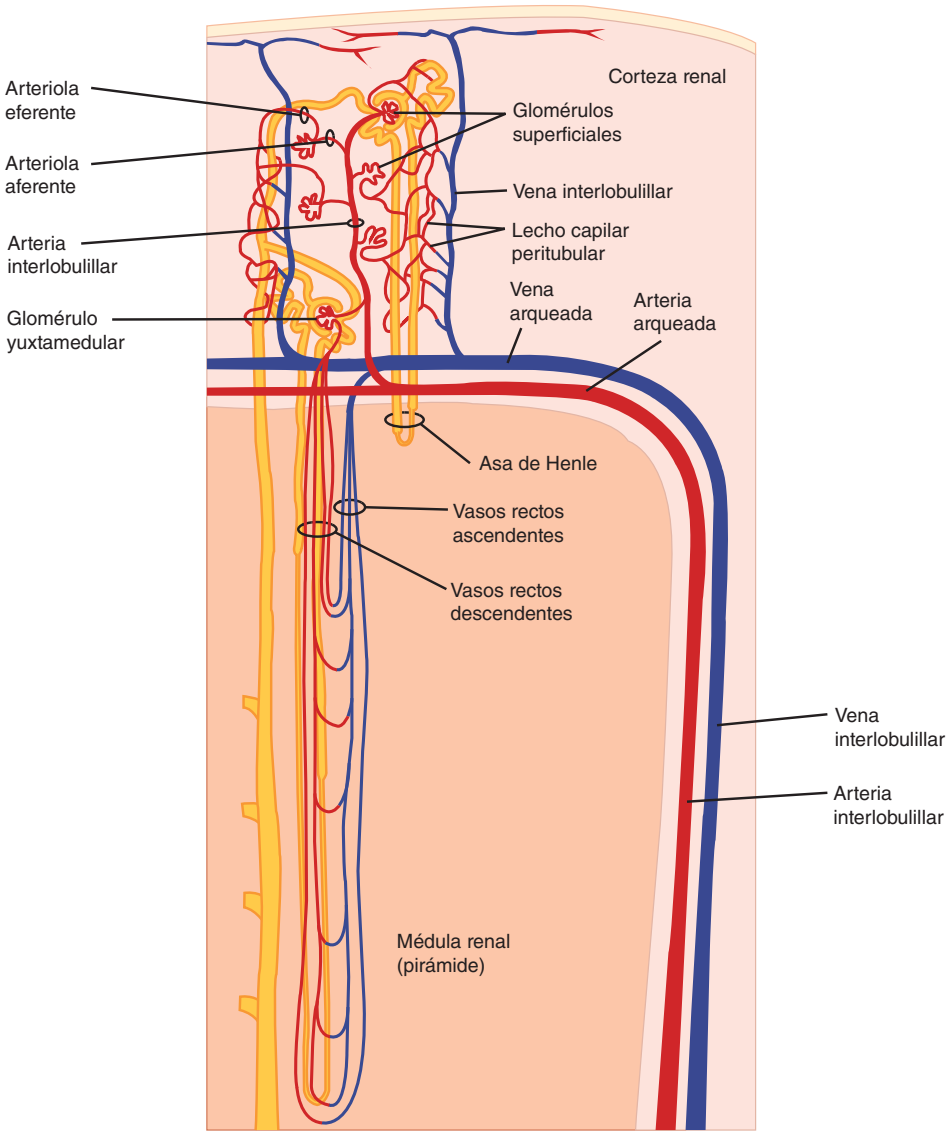


FIGURA 37-3 Circulación renal. Las arterias interlobulillares se dividen en arqueadas, que emiten arterias interlobulillares en la corteza. Las arterias interlobulillares originan una arteriola aferente para cada glomérulo. La arteriola eferente de cada glomérulo se ramifica en capilares que abastecen de sangre a los túbulos renales. La sangre venosa entra en las venas interlobulillares, que, a su vez, fluye por medio de las venas arqueadas hasta las venas interlobulillares. (Modificada con autorización de Boron WF, Boulpaep EL: *Medical Physiology.* Saunders, 2009.)

simpáticas se distribuyen principalmente en las arteriolas aferente y eferente, los túbulos proximal y distal, así como el aparato yuxtaglomerular (véase cap. 38). Además, hay una inervación noradrenérgica densa de la rama ascendente gruesa del asa de Henle.

Las aferentes nociceptivas que median el dolor en la nefropatía siguen un trayecto paralelo a las eferentes simpáticas que ingresan a la médula espinal en las raíces dorsales de la columna dorsal y lumbar superior. Otras aferentes renales al parecer median un **reflejo renorrenal** por el cual un incremento de la presión ureteral de un riñón, lleva a disminución de la actividad del nervio eferente en el riñón contralateral; esta reducción permite un incremento en la excreción del ion Na^+ y agua.

CIRCULACIÓN RENAL

FLUJO SANGUÍNEO

En un adulto en reposo, los riñones reciben 1.2 a 1.3 L de sangre por minuto, o un poco menos de 25% del gasto cardiaco. El flujo sanguíneo renal puede medirse mediante flujómetros electromagnéticos o de otro tipo o se determina al aplicar el principio de Fick (véase cap. 30) al riñón; es decir, con la cuantificación de una sustancia absorbida por unidad de tiempo y al dividir este valor por la diferencia arteriovenosa de la sustancia a través del riñón. Dado que el riñón filtra el plasma, el **flujo plasmático renal** (**RPF**, ***renal plasma***

flow) equivale a la cantidad de una sustancia excretada por unidad de tiempo dividida por la diferencia arteriovenosa renal, siempre y cuando la cantidad en los eritrocitos no se modifique durante su paso a través del riñón. Cualquier sustancia excretada puede utilizarse si se puede medir su concentración en el plasma arterial y venoso renal, y si aquélla no es metabolizada, almacenada o producida por el riñón y, en sí, no afecta al flujo sanguíneo.

El RPF es susceptible de cuantificar mediante la infusión de ácido *p*-aminohipúrico (PAH) y al valorar sus concentraciones en orina y plasma. El PAH se filtra en los glomérulos y se secreta por las células tubulares, de manera que su **cociente de extracción** (concentración arterial menos la concentración venosa renal dividida por su concentración arterial) es elevado, por ejemplo, cuando se suministra PAH con infusión en dosis bajas, 90% de este en la sangre arterial es eliminado en un solo paso a través del riñón. Por tanto, se ha vuelto un lugar común calcular el "RPF" al dividir la cantidad de PAH en la orina por la concentración plasmática del mismo, haciendo caso omiso de la concentración en la sangre venosa renal. Se puede utilizar el plasma venoso periférico porque la concentración de este ácido es esencialmente idéntica a la que se encuentra en el plasma arterial que llega al riñón. El valor obtenido debe llamarse **flujo plasmático renal efectivo** (**ERPF**) para indicar que no se midió la concentración en el plasma venoso renal. En seres humanos, dicho flujo promedia alrededor de 625 ml/min.

$$\text{ERPF} = \frac{U_{PAH}\dot{V}}{P_{PAH}} = \text{Depuración de PAH } (C_{PAH})$$

Ejemplo:
Concentración de PAH en la orina (U_{PAH}): 14 mg/ml
Flujo de orina ($\dot{V}$): 0.9 ml/min
Concentración de PAH en el plasma (P_{PAH}): 0.02 mg/ml

$$\text{ERPF} = \frac{14 \times 0.9}{0.02}$$
$$= 630 \text{ ml/min}$$

Cabe hacer notar que el flujo plasmático renal efectivo determinado de esta manera corresponde a la **depuración** del PAH. Más adelante se describe con detalle el concepto de depuración.

El flujo plasmático renal efectivo puede convertirse en el flujo plasmático renal (RPF) efectivo:

Cociente de extracción de PAH promedio: 0.9

$$\frac{\text{RPF}}{\text{Cociente de extracción}} = \frac{630}{0.9} = \text{RPF efectivo} = 700 \text{ ml/min}$$

A partir del RPF, con el cual es posible calcular el flujo sanguíneo renal al dividir por 1, menos el hematocrito:

Hematocrito (Hct): 45%

$$\text{Flujo sanguíneo renal} = \text{RPF} \times \frac{1}{1 - \text{Hct}}$$
$$= 700 \times \frac{1}{0.55}$$
$$= 1\,273 \text{ ml/min}$$

PRESIÓN EN LOS VASOS RENALES

Se ha medido directamente la presión de los capilares glomerulares en las ratas y se ha observado que es bastante más baja que la prevista, basándose en mediciones indirectas. Cuando la media de la presión arterial periférica tiene cifras de 100 mmHg, la presión en los capilares glomerulares corresponde a casi 45 mmHg. La presión desciende a través del glomérulo solo 1 a 3 mmHg, pero surge una disminución adicional en la arteriola eferente, de manera que la presión en los capilares peritubulares es de casi 8 mmHg. La presión en la vena renal tiene valores de cerca de 4 mmHg. Los gradientes de presión son similares en los monos ardilla y probablemente en los seres humanos con una presión en los capilares glomerulares que corresponde a casi 40% de la presión arterial periférica.

REGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

La norepinefrina (noradrenalina) constriñe los vasos renales y su máximo efecto al ser inyectada ocurre en las arterias interlobulillares y en las arteriolas aferentes. El riñón necesita dopamina y produce vasodilatación renal y natriuresis. La angiotensina II lleva a cabo su efecto constrictor sobre las arteriolas aferente y eferente. Las prostaglandinas aumentan el flujo sanguíneo de la corteza renal y disminuyen el flujo sanguíneo de la médula renal. La acetilcolina también genera vasodilatación renal. Una dieta rica en proteínas aumenta la presión de los capilares glomerulares e incrementa el flujo sanguíneo del riñón.

FUNCIONES DE LOS NERVIOS RENALES

La estimulación de los nervios renales aumenta la secreción de renina por una acción directa de la noradrenalina liberada en los receptores adrenérgicos β_1 en las células yuxtaglomerulares (véase cap. 38) y aumenta la reabsorción de iones de Na^+, probablemente por acción directa de la noradrenalina sobre las células de los túbulos renales. Los túbulos proximal y distal, así como la rama ascendente gruesa del asa de Henle tienen abundante inervación. Cuando los nervios renales son estimulados en grado creciente en animales de experimentación, la primera respuesta es un incremento de la sensibilidad de las células yuxtaglomerulares **(cuadro 37-1)**, seguido de mayor secreción de renina, luego un aumento de la reabsorción de iones de Na^+ y por último, en el umbral más alto, vasoconstricción renal con disminución de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal. Aún no se sabe si el efecto sobre la reabsorción de Na^+ es mediado por los receptores adrenérgicos α o β y quizá sea mediado por los dos. Tampoco se ha dilucidado la participación funcional de los nervios renales en el metabolismo del sodio ionizado, lo cual en parte se debe a que casi todas las funciones renales parecen normales en los pacientes con riñones trasplantados y es necesario que transcurra algún tiempo para que dichos riñones adquieran una inervación funcional.

La potente estimulación de los riñones por los nervios noradrenérgicos simpáticos causa reducción intensa del flujo sanguíneo renal. Este efecto es mediado por los receptores adrenérgicos α_1 y en menor grado, por los receptores adrenérgicos α_2 postsinápticos. Ocurre alguna descarga tónica en los nervios renales en reposo en animales y seres humanos. Cuando desciende la presión arterial sistémica,

CUADRO 37-1 Respuestas renales a la estimulación gradual del nervio renal

Frecuencia de estimulación del nervio renal Hz	RSR	$U_{Na}V$	GFR	RBF
0.25	Ningún efecto sobre los valores basales; aumenta el RSR mediado por estímulos no neurales	0	0	0
0.50	Aumentado sin modificación de $U_{Na}V$, GFR o RBF	0	0	0
1.0	Incrementado con disminución o ningún cambio en GFR o RBF	↓	0	0
2.50	Aumentado con disminución de $U_{Na}V$, GFR y RBF	↓	↓	↓

RSR, tasa de secreción de renina, $U_{Na}V$, excreción urinaria de sodio; GFR, tasa de filtración glomerular; RBF, flujo sanguíneo renal.

Tomado de DiBona GF: Neural control of renal function: Cardiovascular implications. Hypertension 1989;June;13(6Pt 1):539-548. Con permiso de la American Heart Association.

la respuesta vasoconstrictora producida por disminución de la descarga de los nervios barorreceptores, comprende una vasoconstricción renal. El flujo sanguíneo renal se reduce durante el ejercicio y, en menor grado, al levantarse desde la posición de decúbito supino.

AUTORREGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

Cuando el riñón recibe un flujo sanguíneo a presiones moderadas (90 a 220 mmHg en el perro), la resistencia vascular renal varía con la presión de manera que el flujo sanguíneo renal es relativamente constante (fig. 37-4). Este tipo de autorregulación ocurre en dichos órganos y varios factores contribuyen a ello (véase cap. 32). La autorregulación renal se presenta en riñones desnervados y en los aislados sin riego sanguíneo, pero la impide la utilización de fármacos que paralizan el músculo liso vascular. Aquélla tal vez se produce, en parte, por una respuesta contráctil directa para distender el músculo liso de la arteriola aferente. Quizá también intervenga el óxido nítrico (NO). Asimismo, a presiones de perfusión bajas, la angiotensina II parece participar al constreñir las arteriolas eferentes y, por tanto, al conservar la tasa de filtración glomerular. Se considera que esta es la explicación de la insuficiencia renal, la cual a veces sobreviene en pacientes con un flujo sanguíneo renal deficiente tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

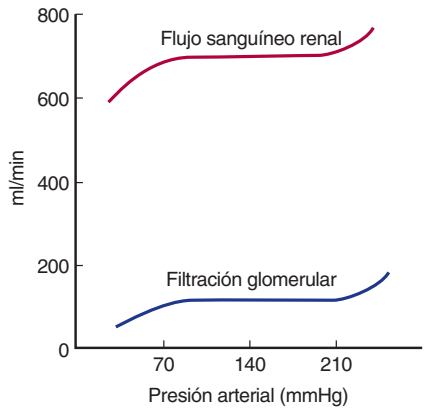


FIGURA 37-4 Autorregulación en los riñones.

FLUJO SANGUÍNEO RENAL Y CONSUMO DE OXÍGENO

La principal función de la corteza renal es la filtración de grandes volúmenes de sangre a través de los glomérulos, de manera que no es sorprendente que el flujo sanguíneo de la corteza renal sea relativamente considerable y que se extraiga poco oxígeno de la sangre. El flujo sanguíneo cortical asciende a casi 5 ml/g de tejido renal/min (en comparación con 0.5 ml/g/min en el cerebro) y la diferencia del oxígeno de sangre arteriovenosa en todo el riñón es de solo 14 ml/L de sangre, en comparación con 62 ml/L para el cerebro y 114 ml/L para el corazón (cuadro 33-1). La Po_2 de la corteza renal tiene valores de casi 50 mmHg. Por otra parte, la conservación del gradiente osmótico en la médula renal requiere un flujo sanguíneo relativamente bajo. Por tanto, no es de sorprender que el flujo sanguíneo sea de casi 2.5 ml/g/min en la porción externa de la médula y de 0.6 ml/g/min en la porción interna de la médula. Sin embargo, se realiza un trabajo metabólico, sobre todo para reabsorber sodio ionizado en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, de manera que cantidades de oxígeno relativamente grandes son extraídas de la sangre en la médula renal. La Po_2 de la médula tiene cifras de casi 15 mmHg. Esto hace que la médula sea vulnerable a la hipoxia si se reduce más el flujo sanguíneo. El óxido nítrico, las prostaglandinas y muchos péptidos cardiovasculares en esta región funcionan de una manera paracrina para preservar el equilibrio entre el flujo sanguíneo bajo y las necesidades metabólicas.

FILTRACIÓN GLOMERULAR

MEDICIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

La **tasa de filtración glomerular (GFR)** es la cantidad de ultrafiltrado plasmático que se forma por minuto y que se mide en animales de experimentación intactos y en seres humanos, al cuantificar el nivel de una sustancia en el plasma y la cantidad excretada. La sustancia utilizada para medir la GFR debe filtrar libremente a través de los glomérulos y no debe secretarse ni resorberse por los túbulos.

Además de la condición de que sea filtrada libremente y que no se reabsorba ni secrete en los túbulos, la sustancia idónea para medir la GFR debe ser atóxica y que el organismo no la metabolice. La inulina, polímero de fructosa con un peso molecular de 5 200, cumple con dichas condiciones en los humanos y muchos animales y se utiliza para medir la GFR.

La **depuración plasmática por riñones es el *volumen de plasma* del cual los riñones extraen o eliminan totalmente una sustancia en un lapso particular (por lo común en minutos).** La cantidad de la sustancia que aparece en la orina por unidad de tiempo es el resultado de la filtración renal de un número particular

de mililitros de plasma que la contenían. La GFR y la depuración se miden en ml/min.

Por ende, si se designa la sustancia con la letra X, el filtrado glomerular equivale a la concentración de X en la orina (U_X) por el **flujo urinario** por unidad de tiempo ($\dot{V}$) divididos por la **concentración plasmática arterial** de X (P_X) o $\dot{V}/P_X$. **Este valor se denomina depuración de X (CX)**.

En la práctica, se aplica por vía intravenosa una dosis de carga (bolo) de inulina, seguida de una infusión continua para mantener constante la concentración en plasma arterial. Después que la inulina se ha equilibrado con los líquidos corporales, se obtiene una muestra de orina en un periodo exacto y se consigue una muestra de plasma en el momento intermedio durante la recolección. Se valoran las concentraciones plasmáticas y urinarias de inulina y se calcula la depuración:

$$U_{IN} = 35 \text{ mg/ml}$$
$$\dot{V} = 0.9 \text{ mL/min}$$
$$P_{IN} = 0.25 \text{ mg/ml}$$
$$C_{IN} = \frac{U_{IN}\,\dot{V}}{P_{IN}} = \frac{35 \times 0.9}{0.25}$$
$$C_{IN} = 126 \text{ ml/min}$$

La depuración de creatinina (C_{Cr}) también se utiliza para conocer la GFR, aunque parte de ella es secretada por los túbulos, en consecuencia la eliminación de dicho metabolito es un poco mayor que la de la inulina. A pesar de esto, la eliminación de la creatinina endógena permite conocer con precisión razonable la función de la GFR, porque las cifras concuerdan bastante bien con las de la GFR medidas con inulina **(cuadro 37-2)**. Pese a tal situación, se utilizan con mayor frecuencia los valores de $\mathbf{P_{Cr}}$ **como tasa de la función renal (normal = 1 mg/100 ml).**

TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR NORMAL

La velocidad del filtrado glomerular en una persona sana de constitución promedio equivale a casi 125 ml/min. Esta magnitud se correlaciona muy bien con el área de superficie, pero los valores en las mujeres son 10% más bajos que los correspondientes a los varones, inclusive después de la corrección con respecto al área de superficie. Un valor de 125 ml/min es 7.5 L/h, o 180 L/día, en tanto el volumen urinario normal corresponde a casi 1 L/día. Por consiguiente, de manera normal se reabsorbe 99% o más del filtrado. A una velocidad de filtración glomerular de 125 ml/min, en un día los riñones filtran un volumen de líquido equivalente a cuatro tantos del agua corporal total, 15 tantos el volumen del líquido extracelular y 60 tantos el volumen plasmático.

CUADRO 37-2 Cifras normales de depuración (eliminación) de diferentes solutos

Sustancia	Depuración (ml/min)
Glucosa	0
Sodio	0.9
Cloruro	1.3
Potasio	12
Fosfato	25
Urea	75
Inulina	125
Creatinina	140
Ácido paraaminohipúrico (PAH)	560

CONTROL DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Los factores que controlan la filtración a través de los capilares glomerulares son los mismos que los que determinan la filtración a través de todos los demás capilares (véase cap. 31), es decir, el tamaño del lecho capilar, la permeabilidad de los capilares y los gradientes de presión hidrostática y osmótica a través de la pared capilar. Para cada nefrona:

$$GFR = K_f\,[(P_{GC} - P_T) - (\pi_{GC} - \pi_T)]$$

donde K_f, coeficiente de ultrafiltración glomerular, es el producto de la conductividad hidráulica en la pared de los capilares glomerulares (es decir, su permeabilidad) y el área de superficie de filtración efectiva; P_{GC}, presión hidrostática media en los capilares glomerulares; P_T, presión hidrostática media en el túbulo (espacio de Bowman); π_{GC}, presión oncótica del plasma en los capilares glomerulares y, π_T, presión oncótica del filtrado en el túbulo (espacio de Bowman).

PERMEABILIDAD

La permeabilidad de los capilares glomerulares es casi 50 veces mayor comparada con la de los capilares en el músculo esquelético. Las sustancias neutras con diámetros moleculares efectivos menores de 4 nm son filtradas libremente y la filtración de las sustancias neutras con diámetros de más de 8 nm es casi nula. Entre estos valores, la filtración es inversamente proporcional al diámetro. Sin embargo, las sialoproteínas presentes en la pared de los capilares glomerulares tienen carga negativa y los estudios con dextranos cargados negativa y positivamente indican que las cargas negativas repelen las sustancias de carga negativa en la sangre, lo cual da por resultado que la filtración de las sustancias aniónicas de 4 nm de diámetro sea menor que la mitad de las sustancias neutras del mismo tamaño. Este fenómeno probablemente explica por qué la albúmina, que posee un diámetro molecular efectivo de alrededor de 7 nm, normalmente tenga una concentración glomerular de solo 0.2% de su concentración plasmática en vez de la concentración más elevada que cabría esperar con base solo en el diámetro. La albúmina presente en la circulación sanguínea muestra carga negativa. Por el contrario, la filtración de sustancias catiónicas es mayor en comparación con la de las sustancias neutras.

La cantidad de proteína que se encuentra en la orina normalmente es menor de 100 mg/día y la mayor parte de esta no es filtrada, sino que se deriva de las células tubulares desprendidas. La presencia de cifras importantes de albúmina en la orina se denomina **albuminuria.** En la nefritis, las cargas negativas en la pared glomerular están disipadas y quizás aparezca albuminuria por este motivo, sin que ocurra un incremento del tamaño de los "poros" de la membrana.

CUADRO 37–3 Agentes que producen contracción o relajación de las células del mesangio

Contracción	Relajación
Endotelinas	ANP
Angiotensina II	Dopamina
Vasopresina	PGE_2
Noradrenalina	cAMP
Factor activador de plaquetas	
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas	
Tromboxano A_2	
PGF_2	
Leucotrienos C_4 y D_4	
Histamina	

PGF_2, prostaglandina F_2; ANP, péptido natriurético auricular; PGE_2, prostaglandina E_2; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico.

TAMAÑO DEL LECHO CAPILAR

Las contracciones de las células del mesangio pueden alterar el coeficiente de ultrafiltración glomerular y originar disminución de dicho coeficiente, lo cual se debe en gran parte a una reducción del área disponible para la filtración. La contracción de los puntos donde se bifurcan las asas capilares tal vez desvía el flujo sanguíneo, alejándolo de algunas de las asas y, en otras partes, las células del mesangio contraídas se distorsionan y comprimen la luz de los capilares. En el **cuadro 37-3** se enumeran los fármacos que se han utilizado para afectar las células del mesangio. La angiotensina II constituye un regulador importante de la contracción del mesangio y en los glomérulos existen receptores de angiotensina II. Además, algunas pruebas indican que las células del mesangio sintetizan renina.

PRESIÓN HIDROSTÁTICA Y OSMÓTICA

La presión en los capilares glomerulares es más elevada si se le compara con la de otros lechos capilares, en virtud de que las arteriolas aferentes son ramas rectas y cortas de las arterias interlobulillares. Asimismo, las arteriolas eferentes, vasos "corriente abajo" de los glomérulos, muestran una resistencia relativamente elevada. La presión hidrostática capilar es contrarrestada por la presión hidrostática generada en la cápsula de Bowman; también se neutraliza con el gradiente de presión oncótica generado en los capilares glomerulares ($\pi_{GC} - \pi_T$). En situaciones normales, la presión oncótica del filtrado en el túbulo es insignificante y el gradiente básicamente es igual a la presión oncótica originada por las proteínas plasmáticas.

En la **figura 37-5** se muestran las presiones efectivas que se observan en un tipo de ratas. La presión de filtración neta (P_{UF}) tiene cifras 15 mmHg en el extremo aferente de los capilares glomerulares, pero desciende a cero (es decir, si alcanza el equilibrio de la filtración) proximal al extremo eferente de los capilares glomerulares. Esto se debe a que el líquido abandona el plasma y aumenta la presión oncótica conforme la sangre pasa a través de los capilares glomerulares. En la figura 37-5, también se muestra la modificación calculada en $\Delta\pi$ en un capilar glomerular idealizado. Es evidente,

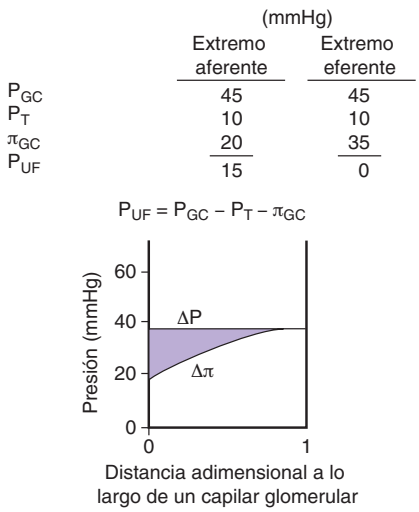


FIGURA 37-5 Presión hidrostática (P_{GC}) y presión osmótica (π_{GC}) en un capilar glomerular en la rata. P_T, presión en la cápsula de Bowman; P_{UF}, presión de filtración neta. La presión oncótica del filtrado en el túbulo (π_T)normalmente es insignificante. De manera que la $\Delta\pi = \pi_{GC}$. $\Delta P = P_{GC} - P_T$. (Reproducida con autorización de Mercer PF, Maddox DA, Brenner BM: Current concepts of sodium chloride and water transport by the mammalian nephron. West J Med 1974; Jan; 120(1):33-45.)

asimismo, que las porciones de los capilares glomerulares de modo normal no contribuyen a la formación del ultrafiltrado glomerular; es decir, el intercambio a través de los capilares glomerulares es limitado por el flujo más que por la difusión. También es notorio que una reducción en la velocidad de elevación de la curva de Δ producida por un aumento en el flujo plasmático renal aumentaría la filtración, ya que incrementaría la distancia donde tendría lugar la filtración a través de los capilares.

Es muy variable el alcance del equilibrio de la filtración entre las especies y la medición del coeficiente de ultrafiltración glomerular conlleva algunas incertidumbres. No está bien dilucidado si en el ser humano se logra un equilibrio de la filtración.

CAMBIOS EN LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Las variaciones en los factores descritos en párrafos precedentes y enumerados en el **cuadro 37-4** tienen efectos previsibles sobre el filtrado glomerular. Las modificaciones en la resistencia de los vasos renales como consecuencia de la autorregulación tienden a estabilizar la presión de filtración, pero cuando la presión arterial sistémica media desciende por debajo del intervalo de autorregulación (fig. 37-4), la GFR se reduce súbitamente. La GFR tiende a mantenerse cuando la constricción de las arteriolas eferentes es mayor comparada con la de las aferentes, pero la constricción de unas y otras disminuye el flujo sanguíneo en los túbulos.

FRACCIÓN DE FILTRACIÓN

El cociente de la GFR a flujo plasmático renal, la **fracción de filtración,** normalmente presenta un valor de 0.16 a 0.20. La GFR varía menos que el flujo plasmático renal. Cuando hay un descenso de la

CUADRO 37–4 Factores que afectan la tasa de filtración glomerular

Cambios en el flujo sanguíneo renal
Cambios en la presión hidrostática de los capilares glomerulares
Cambios en la presión arterial sistémica
Constricción arteriolar aferente o eferente
Cambios en la presión hidrostática de la cápsula de Bowman
Obstrucción ureteral
Edema renal en el interior de la cápsula renal tensa
Cambios en la concentración de las proteínas plasmáticas: deshidratación, hipoproteinemia (factores menores)
Cambios en el K_f
Cambios en la permeabilidad de los capilares glomerulares
Cambios en el área de superficie de filtración efectiva

K_f, coeficiente de ultrafiltración glomerular.

presión arterial sistémica, la GFR desciende menos que el filtrado plasmático renal en virtud de la constricción de las arteriolas eferentes y por consiguiente, aumenta la fracción de filtración.

FUNCIÓN TUBULAR

GENERALIDADES

La cantidad de cualquier sustancia (X) filtrada es el producto del filtrado glomerular y la concentración plasmática de la sustancia ($C_{ln}P_X$). Las células tubulares pueden añadir mayor concentración de las sustancias al filtrado (secreción tubular), pueden retirar parte de la sustancia o toda la sustancia del mismo (reabsorción tubular) o pueden hacer ambas cosas. La cantidad de la sustancia excretada por unidad de tiempo ($V_X\dot{V}$) equivale a la cantidad filtrada más la **cantidad neta transportada** por los túbulos. Esta última cifra es indicada de manera conveniente por el símbolo T_X (fig. 37-6). La depuración

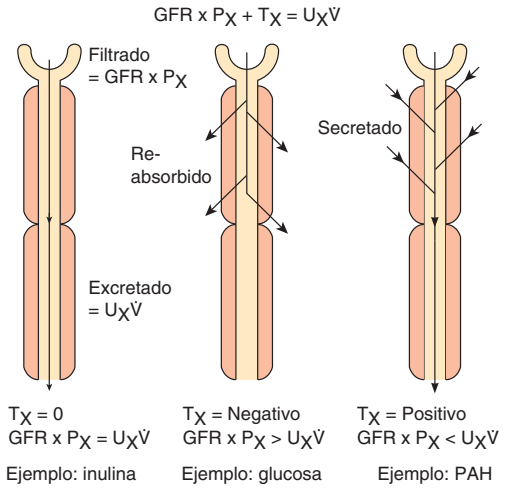


FIGURA 37-6 Función tubular. Véase en el texto la explicación de los símbolos.

de la sustancia equivale a la GFR cuando no se produce una secreción tubular neta o reabsorción, y dicha eliminación supera a la GFR si hay una secreción tubular neta y es menor que la tasa de filtración glomerular cuando ocurre una reabsorción tubular neta.

Gran parte de los conocimientos sobre la filtración glomerular y la función tubular se ha obtenido mediante el empleo de técnicas de micropunción. Es factible insertar micropipetas en los túbulos de riñón viviente y valorar la composición del aspirado de líquido tubular con el uso de técnicas microquímicas. Además, se pueden insertar dos pipetas en un túbulo e irrigarse el túbulo *in vivo*. Como alternativa, es posible estudiar *in vitro* los segmentos de túbulos aislados irrigados y se pueden desarrollar células tubulares así como estudiarse en cultivo.

MECANISMOS DE REABSORCIÓN Y SECRECIÓN TUBULARES

Las proteínas pequeñas y algunas hormonas peptídicas son reabsorbidas en los túbulos proximales mediante endocitosis. Otras sustancias son secretadas o reabsorbidas en los túbulos por difusión pasiva entre las células y a través de estas por medio de difusión facilitada a través de gradientes químicos o eléctricos o el transporte activo en contra de tales gradientes. El movimiento ocurre por medio de conductos iónicos, moléculas de intercambio, moléculas de cotransporte y bombas. Hoy en día, se han clonado muchas de ellas y se está estudiando su regulación.

Es importante advertir que las bombas y otras unidades de la membrana luminal son diferentes a las encontradas en la membrana basolateral. Tal como se comentó en el caso del epitelio gastrointestinal, es precisamente la distribución polarizada que se mencionó, la que permite el desplazamiento neto de solutos a través de los epitelios. Al igual que los sistemas de transporte en otras partes, el sistema de transporte activo en los riñones tiene una tasa máxima, **o transporte máximo (Tm)**, a la cual pueden transportar un soluto específico. Como consecuencia, la cantidad de un soluto específico transportado es proporcional a su cifra presente hasta el transporte máximo para el soluto, pero a concentraciones más altas, se **satura** el mecanismo de transporte y no se aprecia un incremento de la cantidad transportada. Sin embargo, los transportes máximos para algunos sistemas son considerables y es difícil saturarlos.

Asimismo, cabe notar que el epitelio tubular, al igual que el del intestino delgado, es un **epitelio poroso** por cuanto las uniones intercelulares hacen posible el paso de agua y electrólitos en cierta medida. El grado en el que la filtración por esta **vía paracelular** contribuye al flujo neto de líquido y solutos hacia los túbulos y fuera de los mismos es controvertido dado que es difícil cuantificarlo, pero pruebas actuales parecen indicar que es un factor importante en el túbulo proximal. Una indicación de esto es que la paracelina-1, una proteína ubicada en las uniones intercelulares, se relaciona con la reabsorción de iones de magnesio (Mg^{2+}), y una mutación con pérdida de función del gen para su síntesis genera una eliminación urinaria intensa de Mg^{2+} y Ca^{2+}.

REABSORCIÓN DE IONES SODIO

La reabsorción de Na^+ y Cl^- desempeña una función importante en la homeostasis de los electrólitos y el agua del organismo. Además, el transporte del sodio ionizado se acopla al movimiento de

CUADRO 37-5 Proteínas de transporte que intervienen en el movimiento del ion sodio (Na^+) y el cloruro (Cl^-) a través de las membranas apicales de las células tubulares renales[a]

Sitio	Transportador apical	Función
Túbulo proximal	CT de Na^+/glucosa	Captación de Na^+, captación de glucosa
	CT de Na^+/P_1T	Captación de Na^+, captación de Pi
	CT de Na^+ y aminoácidos	Captación de Na^+, captación de aminoácido
	CT de Na^+/lactato	Captación de Na^+, captación lactato
	Intercambiador de Na/H	Captación de Na^+, extrusión de H^+
	Intercambiador de Cl/base	Captación de Cl^-
Asa ascendente gruesa	CT de Na-K-2Cl	Captación de Na^+, captación de Cl^-, captación de K^+
	Intercambiador de Na/H	Captación de Na^+, extrusión de H^+
	Conductos del K^+	Extrusión de K^+ (reciclamiento)
Túbulo contorneado distal	CT del NaCl	Captación de Na^+, captación de Cl^-
Túbulo colector	Conducto del Na^+ (ENaC)	Captación de Na^+

[a]La captación indica el movimiento desde la luz tubular hasta el interior de las células, la extrusión es el movimiento desde el interior de la célula hasta la luz tubular. CT, cotransportador; P_i, fosfato inorgánico.

Datos de Schnermann JB, Sayegh EI: *Kidney Physiology*. Lippincott-Raven, 1998.

hidrogeniones (H^+), glucosa, aminoácidos, ácidos orgánicos, fosfato y otros electrólitos y sustancias a través de las paredes tubulares. En el **cuadro 37-5** se enumeran los principales cotransportadores e intercambiadores que operan en las diversas porciones de la nefrona. En los túbulos proximales, la región gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, los túbulos distales y los túbulos colectores, el Na^+ se desplazan mediante cotransporte o intercambio desde la luz tubular hasta las células epiteliales de los túbulos por medio de sus gradientes de concentración y eléctrico, y luego es bombeado activamente desde estas células hacia el espacio intersticial. El ion sodio es bombeado hacia el intersticio por la Na, K ATPasa activa en la membrana basolateral. Por consiguiente, el sodio se transporta de modo activo fuera de todos los segmentos del túbulo renal, excepto en las porciones delgadas del asa de Henle. En el capítulo 2 se describe con detalle la operación de la bomba de sodio ampliamente distribuida. Esta causa la extrusión de tres Na^+ en intercambio por dos K^+, los cuales son bombeados hacia el interior de la célula.

Las células tubulares de la nefrona están conectadas por uniones justas en sus bordes luminales, pero hay un espacio entre las células en las áreas restantes de sus bordes laterales. Gran parte del sodio ionizado es transportado de manera activa hacia los **espacios intercelulares laterales** **(fig. 37-7)**.

Normalmente, alrededor de 60% del sodio ionizado filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal, principalmente mediante el intercambio de Na-H. Otro 30% es absorbido a través del cotransportador

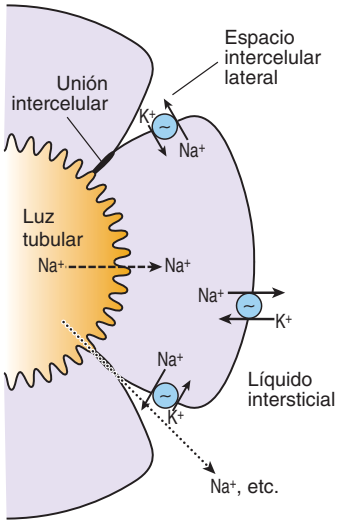


FIGURA 37-7 Mecanismo de reabsorción del ion sodio (Na^+) en el túbulo proximal. Este ion se desplaza fuera de la luz tubular por medio de un mecanismo de cotransporte e intercambio a través de la membrana apical del túbulo (línea de rayas). El sodio ionizado es transportado activamente hacia el líquido intersticial por la Na, K ATPasa que opera en la membrana basolateral (línea continua). El ion potasio (K^+) entra en el líquido intersticial a través de los conductos de potasio. Una pequeña cantidad de ion sodio, otros solutos y agua (H_2O) vuelve a entrar a la luz tubular mediante el transporte pasivo a través de las uniones intercelulares (líneas punteadas).

de Na-2Cl-K en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. En los segmentos de la nefrona, el desplazamiento paracelular pasivo de sodio también contribuye a la resorción global de dicho ion. En el túbulo contorneado distal se absorbe 7% del Na^+ filtrado, por parte del cotransportador de sodio y cloruro. La parte restante del ion sodio filtrado, casi 3%, se absorbe a través de los conductos epiteliales de sodio (EnaC) en los túbulos colectores y esta es la porción que es regulada por la aldosterona en los ajustes homeostáticos del equilibrio de sodio ionizado.

REABSORCIÓN DE GLUCOSA

La glucosa, los aminoácidos y el bicarbonato se reabsorben junto con el ion sodio en la porción inicial del túbulo proximal **(fig. 37-8)**. La glucosa suele ser una de las sustancias extraídas de la orina mediante transporte activo secundario. Es filtrada a una tasa aproximada de 100 mg/min (80 mg/100 ml de plasma × 125 ml/min). Básicamente se reabsorbe toda la glucosa y no más de algunos miligramos aparecen en la orina en un periodo de 24 h. La cantidad reabsorbida es proporcional a la filtrada y, por tanto, a la concentración plasmática de glucosa (P_G) multiplicada por el filtrado glomerular hasta conseguir el transporte máximo (Tm_G). Cuando se supera este último, aumenta la cantidad de glucosa en la orina **(fig. 37-9)**. El transporte máximo de glucosa asciende a casi 375 mg/min en varones y a 300 mg/min en mujeres.

El **umbral renal** para la glucosa es la concentración plasmática a la cual aparece inicialmente esta sustancia en la orina en cantidades mayores de las mínimas normales. Es de esperar que el umbral renal sea de casi 300 mg/100 ml, es decir, 375 mg/min (de transporte

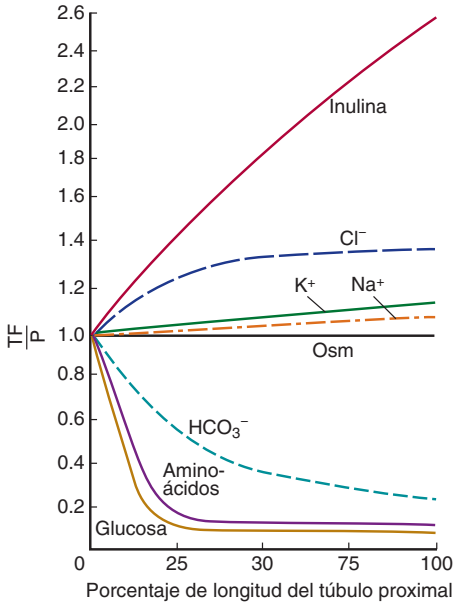


FIGURA 37-8 Reabsorción de diversos solutos en el túbulo proximal. TF/P, índice de concentración líquido:plasma tubular. (Reproducido con autorización de FC Rector Jr.)

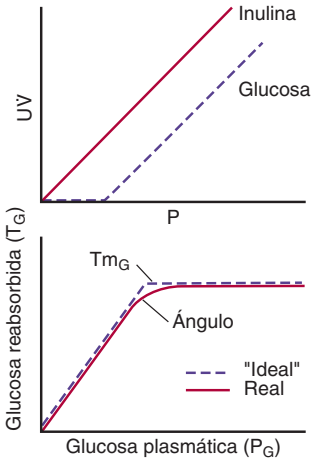


FIGURA 37-9 Transporte renal de la glucosa. Arriba: relaciones de la concentración plasmática (P) y la excreción (UV) de glucosa e inulina. **Abajo:** relación entre la concentración plasmática de glucosa (P_G) y la cantidad de glucosa que se reabsorbe (T_G).

máximo de glucosa) divididos por 125 ml/min (tasa de filtración glomerular). No obstante, el umbral renal efectivo es de casi 200 mg/100 ml de plasma arterial, lo cual corresponde a una concentración en sangre venosa de casi 180 mg/100 ml. En la figura 37-9 se muestra por qué el umbral renal efectivo es menor comparado con el umbral previsto. Se obtendría la curva "ideal" que se muestra en este diagrama si el transporte máximo de glucosa en todos los túbulos fuese idéntico y si toda la glucosa se extrajera de cada túbulo cuando el volumen filtrado estuviese por debajo del transporte máximo de glucosa. Esto no ocurre así y, en el ser humano, por ejemplo, la curva real es redondeada y se desvía bastante de la curva "ideal". Tal desviación se denomina **desbordamiento**. La magnitud de este último es inversamente proporcional a la avidez con la cual el mecanismo de transporte fija la sustancia que transporta.

MECANISMO DE TRANSPORTE DE LA GLUCOSA

La reabsorción de glucosa en los riñones es similar a la de glucosa en el intestino (véase cap. 26). La glucosa y el sodio ionizado se unen al transportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT, *sodium-dependent glucose transporter*) 2 en la membrana apical y la glucosa es transportada hacia la célula a medida que el ion sodio se desplaza a través de su gradiente eléctrico y químico. Este ion es bombeado después fuera de la célula hacia el intersticio y la glucosa es conducida por el transportador de glucosa (GLUT) 2 hacia el líquido intersticial. Por lo menos en la rata, se observa también cierto transporte por SGLT-1 y el GLUT-1.

El SGLT-2 se une de manera específica al dextroisómero (isómero D) de la glucosa y la tasa de transporte de la D-glucosa es muchos tantos mayor que la de la L-glucosa. El transporte de glucosa en los riñones es inhibido, lo mismo que en el intestino, por el glucósido vegetal **florizina,** el cual compite con la D-glucosa por la unión al transportador.

OTROS EJEMPLOS DE TRANSPORTE ACTIVO SECUNDARIO

Al igual que la reabsorción de glucosa, la de aminoácidos es muy intensa en la primera porción del túbulo contorneado proximal. La absorción en este sitio se parece a la que ocurre en el intestino (véase cap. 26). Los principales transportadores en la membrana apical cotransportan sodio ionizado, en tanto los transportadores en las membranas basolaterales no son dependientes de ion sodio. Este último es bombeado fuera de las células por la Na, K ATPasa y los aminoácidos salen por difusión pasiva o facilitada hacia el líquido intersticial.

Parte del Cl^- se reabsorbe con sodio ionizado y iones potasio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Además, se han identificado dos miembros de la familia de los **conductos del cloro** en el riñón. Las mutaciones del gen para uno de los conductos renales se vinculan con cálculos renales que tienen Ca^{2+} e hipercalciuria (**enfermedad de Dent**), pero aún no se ha esclarecido de qué manera está vinculado el transporte tubular de Ca^{2+} y Cl^-.

TRANSPORTE DE PAH

La dinámica de transporte de PAH ilustra la operación de los mecanismos de transporte activo que secretan sustancias hacia el líquido tubular **(recuadro clínico 37-1)**. La carga filtrada de PAH es una función lineal de la concentración plasmática, pero su secreción aumenta a medida que se eleva su presión parcial (P_{PAH}) solo hasta que se alcanza una tasa de secreción máxima (Tm_{PAH}) **(fig. 37-10)**. Cuando la P_{PAH} es baja, la C_{PAH} es alta; pero cuando aumenta P_{PAH} por encima Tm_{PAH}, la C_{PAH} desciende de forma progresiva. Con el tiempo se acerca a la depuración de la inulina (C_{In}) **(fig. 37-11)**, ya que la cantidad de PAH secretada se convierte en una fracción cada vez más pequeña de la cifra total excretada. Por lo contrario, la eliminación de glucosa es básicamente de cero a valores de P_G por debajo del umbral

RECUADRO CLÍNICO 37-1

Sustancias secretadas por los túbulos

Los derivados del ácido hipúrico además del PAH, el rojo fenólico y otros colorantes a base de sulfonftaleína, la penicilina y diversos colorantes yodados son secretados activamente hacia el líquido tubular. Las sustancias que normalmente se generan en el organismo y son secretadas por los túbulos comprenden diversos sulfatos etéreos, esteroides y otros glucurónidos, así como el ácido 5-hidroxiindolacético, el principal metabolito de la serotonina.

AVANCES TERAPÉUTICOS

La furosemida, diurético con acción en el asa de Henle y los diuréticos tiazídicos son aniones orgánicos que penetran a los sitios de acción en los túbulos (rama ascendente gruesa y túbulo contorneado distal, respectivamente) cuando son secretados en la orina por el túbulo proximal.

renal; sin embargo, por arriba del umbral, esta eliminación aumenta hasta llegar a la de inulina a medida que se incrementa la P_G.

Ya se describió antes la utilización de la C_{PAH} para conocer el flujo plasmático renal efectivo.

RETROALIMENTACIÓN TUBULOGLOMERULAR Y EQUILIBRIO GLOMERULOTUBULAR

Las señales provenientes del túbulo renal en cada nefrona retroalimentan para afectar la filtración en su glomérulo. A medida que aumenta la tasa de flujo a través de la rama ascendente del asa de Henle y la primera porción del túbulo distal, disminuye la filtración glomerular en la misma nefrona y, por lo contrario, una reducción en el flujo incrementa la GFR (fig. 37-12). Este proceso, denominado **retroalimentación tubuloglomerular,** tiende a conservar la constancia de la carga que llega al túbulo distal.

El sensor para esta respuesta es la **mácula densa**. La cantidad de líquido que entra en el túbulo distal en el extremo de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, depende de la cantidad Na^+ y Cl^- y en

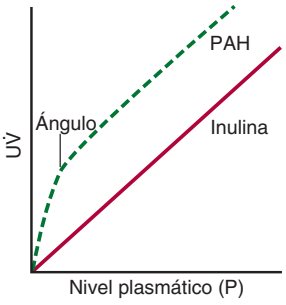


FIGURA 37-10 Relación entre las concentraciones plasmática (P) y la excreción (UV̇) de ácido p-aminobutírico (PAH) e inulina.

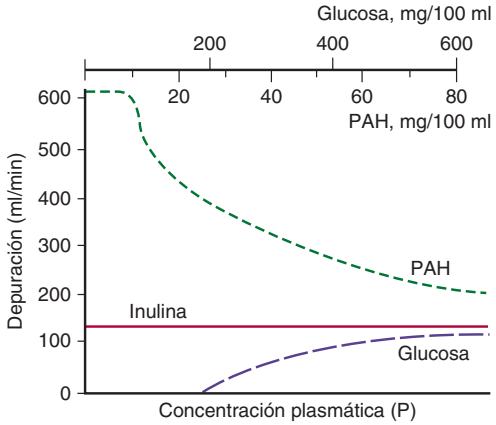


FIGURA 37-11 Depuración de inulina, glucosa y ácido p-aminobutírico (PAH) a diversas concentraciones plasmáticas de cada sustancia en el ser humano.

el mismo. Tales iones entran a las células de la mácula densa a través del cotransportador de Na-K-2Cl que opera en sus membranas apicales. El aumento de sodio ionizado incrementa la actividad de la Na, K ATPasa y un aumento consecutivo en la hidrólisis de trifosfato de adenosina (ATP) propicia la formación de más adenosina. Tal vez esta última es secretada por la membrana basal de las células. Esta ejerce su acción a través de los receptores de adenosina A_1 sobre las células de la mácula densa e incrementa su liberación de Ca^{2+} hacia el músculo liso vascular en las arteriolas aferentes. Esto genera vasoconstricción de las arteriolas aferentes y una disminución consecutiva del filtrado glomerular. Probablemente un mecanismo similar genera una señal que reduce la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares adyacentes en la arteriola aferente (véase cap. 38), pero esto aún no se ha esclarecido.

En cambio, un incremento de la GFR causa un aumento de la reabsorción de solutos y, por tanto, de agua, principalmente en el túbulo proximal, de manera que, en general, el porcentaje de soluto

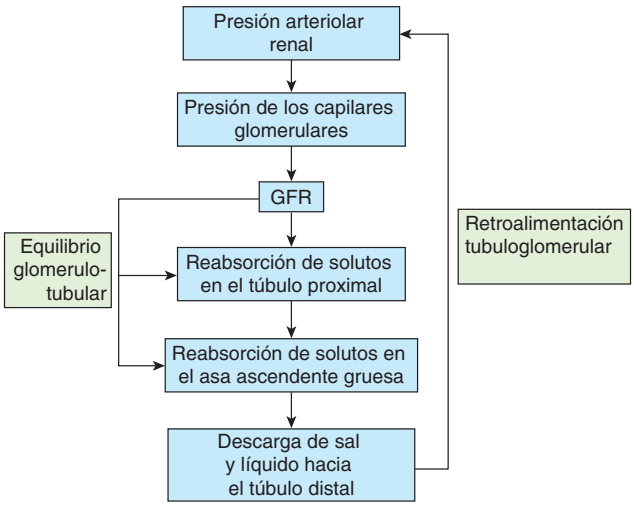


FIGURA 37-12 Mecanismos del equilibrio glomerulotubular y la retroalimentación tubuloglomerular.

CUADRO 37-6 Alteraciones del metabolismo del agua producida por la vasopresina en seres humanos. En cada caso, la carga osmótica expresada es 700 mosm/día

	GFR (ml/min)	Porcentaje de reabsorción de agua filtrada	Volumen de orina (L/día)	Concentración de orina (mosm/kg H_2O)	Ganancia o pérdida de agua más que de soluto (L/día)
Orina isotónica con respecto al plasma	125	98.7	2.4	290	…
Vasopresina (antidiuresis máxima)	125	99.7	0.5	1400	Ganancia de 1.9
Sin vasopresina (diabetes insípida "completa")	125	87.1	23.3	30	Pérdida de 20.9

reabsorbido se mantiene constante. Este proceso se llama **equilibrio glomerulotubular** y es muy notorio para el NA^+. El cambio en la reabsorción de dicho ion ocurre al cabo de algunos segundos después de un cambio en la filtración, de manera que quizás intervenga un factor humoral extrarrenal. Como otra alternativa, un factor corresponde a la presión oncótica en los capilares peritubulares. Cuando el filtrado glomerular es alto, hay un incremento relativamente considerable de la presión oncótica del plasma que sale de los glomérulos a través de las arteriolas eferentes y, por consiguiente, de sus ramas capilares. Esto eleva la reabsorción de sodio ionizado del túbulo. Sin embargo, también intervienen otros mecanismos intrarrenales aún no identificados.

TRANSPORTE DE AGUA

En situaciones normales, el glomérulo filtra 180 L de líquido por día, en tanto el volumen urinario promedio por día asciende a casi 1 L. Se puede excretar la misma cantidad de soluto por 24 h en un volumen urinario de 500 ml, con una concentración de 1 400 mosm/kg o en un volumen de 23.3 L con una concentración de 30 mosm/kg **(cuadro 37-6)**. Tales cifras demuestran dos hechos importantes. En primer lugar, se reabsorbe un mínimo de 87% del agua filtrada, aun cuando el volumen urinario sea de 23 L y en segundo lugar, la reabsorción de la parte restante del agua filtrada puede variar sin afectar la excreción total de solutos. Por tanto, cuando está concentrada la orina, el agua se retiene más que los solutos y, cuando se halla diluida, se pierde agua del organismo más que los solutos. Los dos hechos tienen gran importancia en la regulación de la osmolalidad de los líquidos corporales. Un control decisivo de la diuresis de agua lo lleva a cabo la vasopresina, que actúa sobre los túbulos colectores.

ACUAPORINAS

La difusión rápida de agua a través de las membranas celulares depende de la presencia de los conductos de agua, las proteínas de la membrana integral denominadas **acuaporinas.** Hasta el momento, se han clonado 13 acuaporinas. Sin embargo, solo cuatro de ellas (acuaporinas 1, 2, 3 y 4) desempeñan una función decisiva en el riñón. Más adelante, se analizan las funciones de las acuaporinas 1 y 2 en el transporte renal de agua.

TÚBULO PROXIMAL

El transporte activo de muchas sustancias ocurre desde el líquido presente en el túbulo proximal, pero algunos estudios de micropunción han demostrado que el líquido se preserva básicamente isoosmótico en el extremo del túbulo proximal (fig. 37-8). La **acuaporina 1** se ubica en la membrana basolateral tanto como en la apical de los túbulos proximales y su presencia permite el desplazamiento rápido del agua fuera del túbulo a través de los gradientes osmóticos establecidos por el transporte activo de solutos y se mantiene la isotonicidad. Dado que el cociente de la concentración en plasma (TF/P) de la sustancia no reabsorbible inulina corresponde a 2.5 a 3.3 en el extremo del túbulo proximal, se deduce que para el tiempo en que el filtrado llega a este punto, se ha retirado 60 a 70% del soluto filtrado y 60 a 70% del agua filtrada **(fig. 37-13)**.

Cuando se produjo bloqueo génico de la acuaporina 1 en ratones, la permeabilidad del agua en el túbulo proximal se redujo 80%. Al someter a deshidratación a los ratones, su osmolalidad urinaria no aumentó (<700 mosm/kg), aun en presencia de otras acuaporinas renales. En personas con mutaciones que eliminan la actividad de la acuaporina 1, la anomalía del metabolismo del agua no es tan grave, aunque su respuesta a la deshidratación está alterada.

ASA DE HENLE

Según se mencionó antes, las asas de Henle de las nefronas yuxtaglomerulares se sumergen de manera profunda en las pirámides medulares antes de drenar hacia los túbulos contorneados distales en la

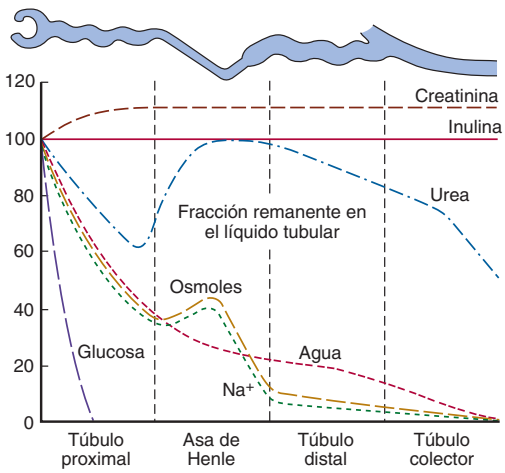


FIGURA 37-13 Cambios en el porcentaje de la cantidad filtrada de sustancias que permanecen en el líquido tubular en toda la longitud de la nefrona cuando hay vasopresina presente. (Modificado con autorización de Sullivan LP, Grantham JJ: *Physiology of the Kidney,* 2nd ed. Lea & Febiger, 1982.)

corteza y todos los túbulos colectores descienden de nuevo a través de las pirámides medulares para drenar en las puntas de las pirámides hacia la pelvis renal. Hay un incremento graduado de la osmolalidad del intersticio de las pirámides en el ser humano: la osmolalidad en las puntas de las papilas puede llegar a casi 1 200 mosm/kg de agua, alrededor de cuatro tantos la del plasma. La rama descendente del asa de Henle es permeable al agua, dada la presencia de **acuaporina 1** tanto en la membrana apical como en la basolateral, pero la rama ascendente es impermeable al agua. Los iones Na^+, K^+ y Cl^- son cotransportados fuera del segmento grueso de la rama ascendente. Como consecuencia, el líquido que se halla en la rama descendente del asa de Henle se vuelve **hipertónico** a medida que el agua sale del túbulo hacia el intersticio hipertónico. En la rama ascendente, aquél se torna más diluido por el desplazamiento de Na^+ y Cl^- fuera de la luz tubular y cuando el líquido llega a la parte superior del haz de la rama ascendente (el llamado **segmento de dilución**) se vuelve entonces **hipotónico** con respecto al plasma. Al pasar por la rama descendente del asa de Henle, se reabsorbe otro 15% del agua filtrada, de manera que aproximadamente 20% del agua filtrada entra en el túbulo distal y, en este punto, el cociente TF/P de la inulina equivale a casi 5.

En la rama ascendente gruesa, un transportador cotransporta un Na^+, un K^+ y dos Cl^- desde la luz tubular hasta las células tubulares. Este es otro ejemplo del transporte activo secundario; el sodio ionizado experimenta un transporte activo desde las células hasta el intersticio gracias a la Na, K ATPasa presente en las membranas basolaterales de las células, lo cual conserva bajo el ion de sodio intracelular. El transportador de Na-K-2Cl tiene dos dominios transmembranarios con aminos y carboxilos terminales intracelulares; es un miembro de una familia de transportadores encontrada en muchos otros lugares, como las glándulas salivales, el tubo digestivo y las vías respiratorias.

El K^+ se difunde de nuevo hacia la luz tubular y vuelve hacia el intersticio a través de los conductos de ROMK (conducto del potasio de la membrana apical) y otros conductos de potasio. El Cl^- se desplaza hacia el intersticio a través de los conductos del ClC-Kb (fig. 37-14).

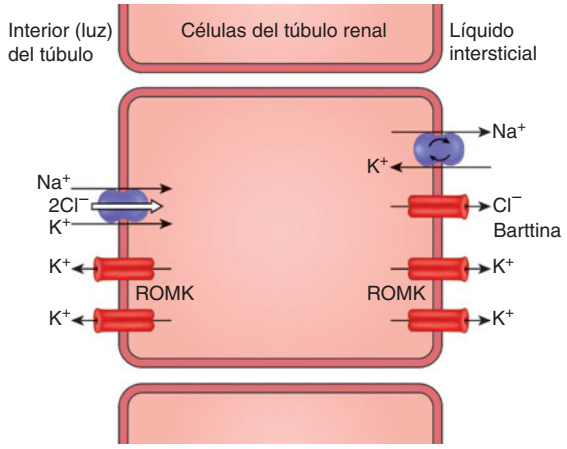


FIGURA 37-14 Transporte de NaCl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. El cotransportador de Na-K-2Cl desplaza dichos iones en las células tubulares por medio del transporte activo secundario. El Na^+ es transportado fuera de la célula y de ahí al intersticio, por acción de la Na, K ATPasa en la membrana basolateral de las células. Cl^- sale por los canales de Cl^- de ClC-Kb basolateral. La barttina, proteína en la membrana celular, es esencial para la función normal de ClC-Kb. El ion K^+ sale de la célula para pasar al espacio intersticial y al interior del túbulo, por acción de ROMK y otros canales de K^+ (recuadro clínico 37-2).

RECUADRO CLÍNICO 37-2

Mutaciones genéticas para transportadores renales

Las mutaciones de genes individuales para muchos transportadores y conductos de sodio renales causan síndromes específicos, como el de Bartter, el de Liddle y la enfermedad de Dent. Se ha descrito un gran número de mutaciones.

El **síndrome de Bartter** es un trastorno poco común, pero interesante, causado por el transporte anómalo en el asa ascendente gruesa. Se caracteriza por la pérdida crónica de Na^+ en la orina y la hipovolemia resultante que produce estimulación de la secreción de renina y aldosterona sin hipertensión, más hiperpotasemia y alcalosis. El trastorno puede generarse por mutaciones con pérdida de función en el gen para cualquiera de cuatro proteínas clave: el cotransportador de Na-K-2Cl, el conducto del K^+ ROMK, el conducto para el Cl^- ClC-Kb o la **bartina,** una proteína de la membrana integral descrita recientemente, que es necesaria para la función normal de los conductos del Cl^- ClC-Kb.

La estría vascular en el oído interno interviene en el mantenimiento de la concentración elevada de iones potasio (K^+) en la escala media que es esencial para la audición normal. Esta contiene los conductos del Cl^- ClC-Kb y ClC-Ka. El síndrome de Bartter vinculado con la mutación de los conductos de ClC-Kb no se relaciona con sordera en virtud de que los conductos de ClC-Ka pueden transportar la carga. Sin embargo, los dos tipos de conductos de cloruro son dependientes de la bartina, de manera que los pacientes con el síndrome de Bartter debido a la bartina mutada también son sordos.

Otro efecto interesante involucra las proteínas policistina 1 (PKD-1) y policistina 2 (PKD-2). La primera al parecer es un receptor de iones de calcio (Ca^{2+}) que activa un conducto iónico inespecífico vinculado con la proteína policistina 2. Se desconoce la función normal de este conducto iónico evidente, pero las dos proteínas son anómalas en la **nefropatía poliquística dominante autosómica,** en la que el parénquima renal es remplazado de modo progresivo por quistes llenos de líquido hasta que se produce una insuficiencia renal completa.

TÚBULO DISTAL

El túbulo distal, sobre todo su primera parte, es en efecto una extensión del segmento grueso de la rama ascendente; es relativamente impermeable al agua y la reabsorción constante de soluto más que solvente diluye más el líquido tubular.

TÚBULOS COLECTORES

Estos túbulos muestran dos porciones: una cortical y una medular. Los cambios de la osmolalidad y el volumen en los túbulos colectores dependen de la cantidad de vasopresina que actúa sobre los

túbulos. Esta hormona antidiurética de la neurohipófisis aumenta la permeabilidad de los túbulos colectores al agua. La sustancia clave para la acción de la vasopresina sobre los túbulos colectores es la acuaporina 2. A diferencia de las demás acuaporinas, esta se almacena en las vesículas intracitoplásmicas de las células principales. La vasopresina hace posible una inserción rápida de estas vesículas en la membrana apical de las células. El efecto es mediado por el receptor de vasopresina V_2, el 5-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y la proteína cinasa A. Intervienen elementos citoesqueléticos, como las proteínas motrices que se encuentran en el microtúbulo (dineína y dinactina) al igual que las proteínas fijadoras de filamento de actina como la miosina-1.

Cuando hay suficiente vasopresina para producir una antidiuresis máxima, el agua se desplaza fuera del líquido hipotónico que entra en los túbulos colectores corticales hacia el intersticio de la corteza y el líquido tubular se vuelve isotónico. De esta manera, se retira hasta 10% del agua filtrada. Luego, el líquido isotónico entra a los túbulos colectores de la médula con un cociente de TF/P de inulina de casi 20. Otro 4.7% adicional o más del filtrado se reabsorbe hacia el intersticio hipertónico de la médula renal, lo cual genera una orina concentrada con un cociente TF/P de inulina de más de 300. En el ser humano, la osmolalidad de la orina puede llegar a 1 400 mosm/kg de agua, lo cual corresponde a cinco tantos la osmolalidad del plasma, reabsorbiéndose un total de 99.7% del agua filtrada (cuadro 37-6). En otras especies, es aún mayor la capacidad para concentrar la orina. La osmolalidad máxima de la orina es de casi 2 500 mosm/kg en perros, aproximadamente 3 200 mosm/kg en ratas de laboratorio y de hasta 5 000 mosm/kg en algunos roedores del desierto.

Cuando no se dispone de vasopresina, el epitelio del túbulo colector es relativamente impermeable al agua. Por tanto, el líquido se mantiene hipotónico y grandes volúmenes fluyen hacia la pelvis renal. En el ser humano, la osmolalidad de la orina puede ascender hasta 30 mosm/kg de H_2O. La impermeabilidad de las regiones distales de la nefrona no es absoluta; junto con la sal que es bombeada fuera del líquido del túbulo colector, alrededor de 2% del agua filtrada se reabsorbe cuando no está presente la vasopresina. Sin embargo, puede excretarse hasta 13% del agua filtrada y el flujo urinario puede llegar a 15 ml/min o más.

MECANISMO DE CONTRACORRIENTE

El mecanismo de concentración depende de la preservación de un gradiente de **osmolalidad creciente** en las pirámides medulares. Este gradiente es producido por la operación de las asas de Henle como **multiplicadores de contracorriente** y se conserva gracias a la actividad de los vasos rectos como **intercambiadores de contracorriente.** Un sistema de contracorriente es uno en el cual, por un tramo, el flujo de entrada se desplaza paralelo, en sentido contrario, muy cerca del flujo de salida. Esto se observa tanto en las asas de Henle como en los vasos rectos de la médula renal (fig. 37-3).

La operación de cada asa de Henle como un multiplicador de contracorriente depende de la elevada permeabilidad de la rama descendente delgada al agua (gracias a la acuaporina 1), del transporte activo de los iones Na^+ y Cl^- fuera de la rama ascendente gruesa y de la afluencia del líquido tubular desde el túbulo proximal y su salida hacia el túbulo distal. El proceso puede explicarse al utilizar los pasos hipotéticos que llevan al estado de equilibrio normal, aunque dichos pasos no ocurran *in vivo*. También es importante recordar que el equilibrio se mantiene a menos que se elimine por depuración el gradiente osmótico. En la **figura 37-15** se resumen estos pasos para una nefrona cortical que no posee una rama ascendente delgada. Se presupone primero un estado en el cual la osmolalidad equivale a 300 mosm/kg de agua en todas las ramas descendente y ascendente, así como en el intersticio medular (fig. 37-15A). Se asume además que las bombas que operan en la rama gruesa ascendente pueden bombear 100 mosm/kg de Na^+ y Cl^- desde el líquido tubular hasta el intersticio, con aumento de la osmolalidad intersticial a 400 mosm/kg de agua. El agua se desplaza luego fuera de la rama descendente delgada y su contenido se equilibra con el intersticio (fig. 37-15B). Sin embargo, el líquido que contiene 300 mosm/kg de agua ingresa de continuo a esta rama desde el túbulo proximal (fig. 37-15C), de manera que se reduce el gradiente contra el cual se bombean ion sodio y cloruro, y entra una mayor cantidad al intersticio (fig. 37-15D). Mientras tanto, el líquido hipotónico fluye hacia el túbulo distal y el líquido isotónico, después hipertónico, fluye hacia la rama gruesa ascendente. El proceso se preserva al repetirse y el resultado final es un gradiente de osmolalidad desde la parte superior hasta la base del asa.

En las nefronas yuxtaglomerulares con asas más largas y ramas ascendentes delgadas, el gradiente osmótico se dispersa a una mayor distancia y la osmolalidad en la punta del asa es mayor. Esto se debe a que la rama ascendente delgada es relativamente impermeable al agua, pero permeable al ion sodio y al cloruro. Por consiguiente, dichos iones se desplazan a través de sus gradientes de concentración hacia el intersticio y se presenta una multiplicación de la contracorriente pasiva adicional. Cuanto mayor sea la longitud del asa de Henle, mayor será la osmolalidad que puede conseguirse en el vértice de la médula renal.

El gradiente osmótico en las pirámides medulares no duraría mucho si el Na^+ y la urea de los espacios intersticiales fuesen retirados de la circulación. Estos solutos se mantienen en las pirámides principalmente porque los vasos rectos operan como intercambiadores de contracorriente **(fig. 37-16)**. Los solutos se difunden fuera de los vasos, conduciendo la sangre a través de la corteza y hacia los vasos que descienden hacia la pirámide. Por el contrario, el agua se difunde fuera de los vasos descendentes y hacia los vasos ascendentes fenestrados. Por tanto, los solutos tienden a recircular en la médula y, el agua, a desviarse de la misma, de manera que se conserva la hipertonicidad. El agua reabsorbida de los túbulos colectores en las pirámides también es reabsorbida por los vasos rectos y entra en la circulación general. El intercambio de contracorriente es un proceso pasivo, que depende del desplazamiento de agua y quizá no preserve el gradiente osmótico en las pirámides si se detuviera el proceso de multiplicación de contracorriente en las asas de Henle.

Conviene subrayar que hay un gradiente osmótico muy grande en el asa de Henle y, en presencia la vasopresina, en los túbulos colectores. Este sistema de contracorriente hace posible dicho gradiente al difundirse a lo largo de un sistema de túbulos de 1 cm o más de longitud, en vez de hacerlo a través de una sola capa de células, la cual solo tiene pocos micrómetros de espesor. Existen otros ejemplos de la operación de los intercambiadores de contracorriente en animales. Uno es el intercambio de calor entre las arterias y las venas concomitantes de las extremidades. En un grado menor en el ser humano, pero más en los mamíferos que viven en agua fría, el calor es transferido desde la sangre arterial que fluye

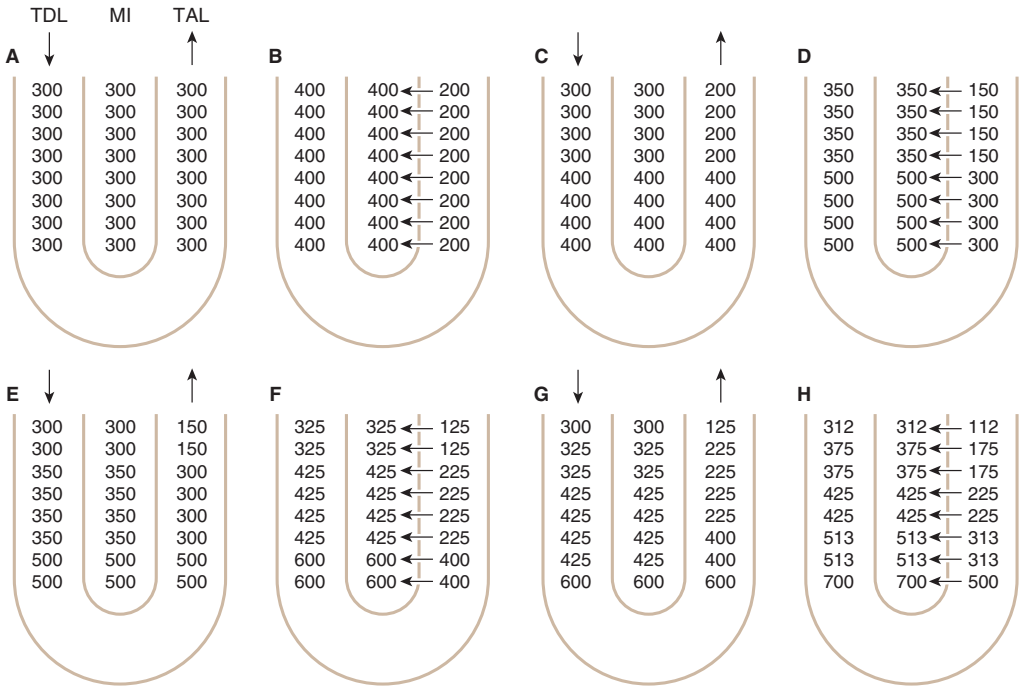


FIGURA 37-15 Operación del asa de Henle como un multiplicador de contracorriente que produce un gradiente de hiperosmolaridad en el intersticio medular (MI). La generación del gradiente se ilustra según ocurre en pasos hipotéticos, comenzando en A, donde la osmolalidad en las dos ramas y en el intersticio equivale a 300 mosm/kg de agua. Las bombas que operan en la rama ascendente gruesa desplazan sodio ionizado (Na^+) y cloruro (Cl^-) hacia el intersticio, lo cual aumenta su osmolalidad a 400 mosm/kg y esto se equilibra con el líquido que se encuentra en la rama descendente delgada. Sin embargo, el líquido isotónico continúa fluyendo hacia la rama descendente delgada y el líquido hipotónico sale de la rama ascendente gruesa. Sin embargo, el líquido isotónico sigue fluyendo al interior de la rama descendente delgada, y el líquido hipotónico sale de la rama ascendente gruesa. La operación constante de las bombas propicia que el líquido abandone la rama ascendente gruesa aún más hipotónico, en tanto se acumula la hipertonicidad en el vértice del asa. TDL, asa delgada descendente; TAL, asa gruesa ascendente.

hacia las extremidades hasta las venas adyacentes, las cuales drenan la sangre de nuevo hacia el cuerpo; por ello, las puntas de las extremidades se enfrían mientras el resto del cuerpo conserva calor (véase cap. 33).

FUNCIÓN DE LA UREA

La urea contribuye al establecimiento del gradiente osmótico de las pirámides medulares y a la habilidad de formar una orina concentrada en los túbulos colectores. El transporte de urea es mediado por transportadores de esta molécula, al parecer mediante difusión facilitada. Se conocen al menos cuatro isoformas de la proteína de transporte UT-A en los riñones (UT-A1 a UT-A4); la UT-B se detecta en los eritrocitos y en la rama descendente de los vasos rectos. El transporte de urea en el conducto colector es mediado por UT-A1 y por UT-A3, ambos regulados por la vasopresina. Durante la antidiuresis, cuando el nivel de vasopresina es grande, aumenta la cantidad de urea depositada en el intersticio de la médula renal y con esto aumenta la capacidad de concentración de los riñones. Además, la cantidad de urea en el intersticio medular y, en consecuencia en la orina, varía con la cantidad de urea filtrada, lo que a su vez cambia con la ingestión de proteínas con los alimentos. Por todo lo expuesto, una dieta con abundante proteína incrementa la capacidad de los riñones para concentrar la orina, y otra con poca proteína disminuye la capacidad de ambos órganos para efectuar la concentración de dicho líquido.

DIURESIS OSMÓTICA

La presencia de grandes cantidades de solutos no reabsorbidos en los túbulos renales causa aumento del volumen urinario, lo cual se denomina **diuresis osmótica.** Los solutos no reabsorbidos en los túbulos proximales ejercen un efecto osmótico considerable, ya que el volumen del líquido tubular disminuye y su concentración aumenta. Como consecuencia, "conservan el agua en los túbulos". Además, es limitado el gradiente de concentración en contra del cual puede bombearse sodio ionizado fuera de los túbulos proximales. En situaciones normales, el movimiento de agua fuera del túbulo proximal impide la aparición de cualquier gradiente ostensible, pero la concentración de Na^+ en el líquido desciende cuando se reduce la reabsorción de agua por presencia de mayores cantidades de solutos no reabsorbibles en el líquido tubular. Así, se obtiene el gradiente de concentración limitante y se evita la reabsorción proximal adicional de Na^+; una mayor cantidad de este último permanece en el túbulo y el agua se preserva en el mismo. El resultado es que el asa de Henle se presenta con un volumen muy aumentado de líquido isotónico. Este líquido tiene menor concentración de sodio ionizado, pero aumenta la cifra total de este elemento que llega al asa por unidad de tiempo.

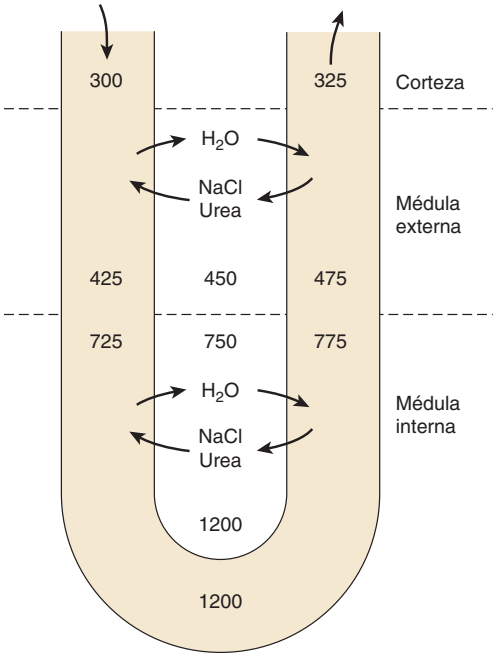


FIGURA 37-16 Operación de los vasos rectos como intercambiadores de contracorriente en el riñón. El cloruro de sodio (NaCl) y la urea se difunden fuera de la rama ascendente del vaso y hacia la rama descendente, en tanto el agua hace lo propio fuera de la rama descendente y hacia la ascendente del asa vascular. (Modificado y reproducido con autorización de Pitts RF: *Physiology of the Kidney and Body Fluid*, 3rd ed. Chicago: Yearbook Medical Publications, 1974.)

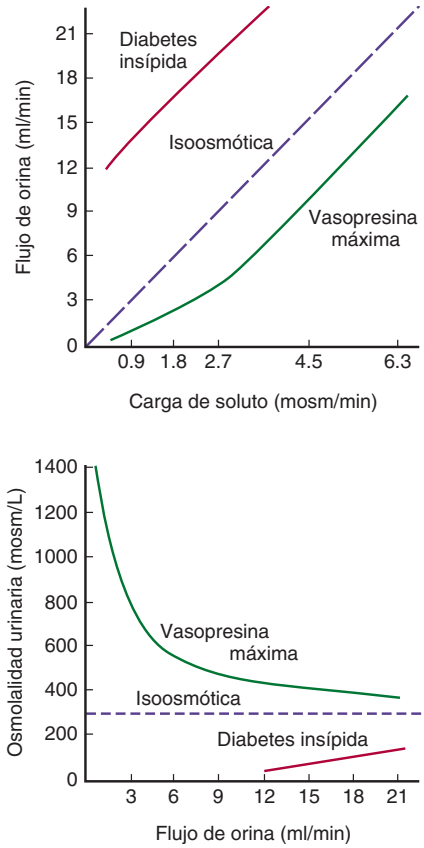


FIGURA 37-17 Relación aproximada entre la concentración de orina y el flujo de orina en la diuresis osmótica en seres humanos. La línea de rayas en el diagrama inferior indica la concentración a la que la orina es isoosmótica con el plasma. (Reproducido con autorización de Brobeck JR (ed): *Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice,* 9th ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins, 1979.)

En el asa, la reabsorción de agua y sodio ionizado disminuye en virtud del decremento de la hipertonicidad medular. La reducción se debe principalmente a la menor reabsorción de los iones Na^+, K^+ y Cl^- en la rama ascendente del asa a causa del gradiente de concentración limitante para conseguir la reabsorción de sodio ionizado. Una mayor cifra de líquido pasa a través del túbulo distal y dado el decremento del gradiente osmótico a lo largo de las pirámides medulares, se reabsorbe menos agua en los túbulos colectores. El resultado es un aumento notable en el volumen urinario y la excreción de sodio ionizado y otros electrólitos.

La diuresis osmótica se produce por el uso de compuestos, como el manitol y los polisacáridos afines, que son filtrados pero no reabsorbidos. También surge por las sustancias naturales cuando están presentes en cantidades que sobrepasan la capacidad de los túbulos para reabsorberlas. Por ejemplo en la **diabetes mellitus**, si la glucemia está elevada, se incrementa la glucosa en el filtrado glomerular; por tanto, la carga filtrada supera el Tm_G, la cual se mantiene en los túbulos, con poliuria consecuente. La diuresis osmótica también puede ser producida por la infusión de gran cantidad de cloruro de sodio o urea.

Es importante reconocer la diferencia entre la diuresis osmótica y la diuresis de agua. En la diuresis de esta última, la cantidad de agua reabsorbida en las porciones proximales de la nefrona es normal y el flujo de orina máximo que puede generarse asciende a casi 16 ml/min. En la diuresis osmótica, el aumento del flujo urinario se debe a un decremento de la reabsorción de agua en los túbulos proximales y las asas, con lo cual aparecen flujos de orina muy importantes. A medida que aumenta la carga de soluto excretado, la concentración de la orina se acerca a la del plasma (**fig. 37-17**) pese a la máxima secreción de vasopresina, ya que una fracción cada vez mayor de orina excretada se encuentra en el líquido isotónico del túbulo proximal. Si se presenta diuresis osmótica en un animal con diabetes insípida, la concentración de orina se eleva por la misma causa.

RELACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ORINA CON LA GFR

La magnitud del gradiente osmótico en las pirámides medulares aumenta cuando la velocidad del flujo de líquido a través de las asas de Henle disminuye. Una reducción del filtrado glomerular, como la causada por la deshidratación, genera disminución de volumen de líquido presentado al mecanismo de contracorriente; de esta manera, la velocidad del flujo en las asas disminuye y la orina se vuelve más concentrada. Cuando es bajo el filtrado glomerular, la orina puede tornarse muy concentrada aun en ausencia de vasopresina. Si se constriñe una arteria renal en un animal con diabetes insípida, la orina excretada en el lado de la constricción se vuelve

hipertónica a causa de la reducción del filtrado glomerular, en tanto la excretada en el lado opuesto se preserva hipotónica.

"ELIMINACIÓN DE AGUA LIBRE"

Para cuantificar la ganancia o pérdida de agua mediante la excreción de orina concentrada o diluida, a veces se calcula la "eliminación del agua libre" (C_{H_2O}). Esta es la diferencia entre el volumen de orina y la eliminación de osmoles (C_{Osm}):

$$C_{H_2O} = \dot{V} - \frac{U_{Osm}\,\dot{V}}{P_{Osm}}$$

donde $\dot{V}$ es la velocidad del flujo urinario; U_{Osm} y P_{Osm} corresponden a las osmolalidades urinaria y plasmática, respectivamente. La eliminación de osmoles es la cantidad de agua necesaria para excretar la carga osmótica en una orina que es isotónica con respecto al plasma. Por tanto, la "eliminación del agua libre" es negativa cuando la orina está hipertónica y positiva cuando la orina es hipotónica. Por ejemplo, utilizando los datos del cuadro 37-6, los valores para la "eliminación del agua libre" son –1.3 ml/min (–1.9 L/día) durante la antidiuresis máxima y 14.5 ml/min (20.9 L/día) cuando no hay vasopresina.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE SODIO IONIZADO (Na^+)

El Na^+ es filtrado en grandes cantidades, pero se transporta de forma activa fuera de todas las porciones del túbulo, excepto de la rama delgada descendente del asa de Henle. En condiciones normales, se reabsorbe casi 99% del sodio ionizado filtrado. Dado que el Na^+ es el catión más abundante en el líquido extracelular y que las sales de sodio constituyen más de 90% del soluto osmóticamente activo en el plasma y en el líquido intersticial, la cantidad de sodio ionizado en el cuerpo es un factor primordial que determina el volumen del líquido extracelular. Por tanto, no es de sorprender el desarrollo de múltiples mecanismos reguladores en los animales terrestres para controlar la excreción de este ion. A través de la operación de tales procesos de control, el volumen de Na^+ eliminado se ajusta para igualar la cantidad ingerida en una amplia gama de ingestiones alimentarias y el individuo permanece en un equilibrio de sodio ionizado. Si es alto el consumo de sodio o se introduce por goteo intravenoso solución salina, se produce la natriuresis, en tanto que al disminuir el líquido extracelular (p. ej., la pérdida de líquido como consecuencia de vómitos o diarrea) disminuye la excreción de sodio. Por tal razón, la expulsión de este ion por la orina varía de menos de 1 meq/día con una dieta hiposódica, a 400 meq/día o más si es grande la ingestión de Na^+ con los alimentos.

MECANISMOS

Las variaciones en la excreción de Na^+ se desencadenan a partir de cambios en la GFR (cuadro 37-7) y en la reabsorción tubular, principalmente en 3% del sodio filtrado que llega a los túbulos colectores. Ya se analizaron antes los factores que afectan la GFR, incluida la retroalimentación tubuloglomerular. Los factores que alteran la reabsorción de sodio ionizado son la concentración de aldosterona y otras hormonas corticosuprarrenales vertidas en la circulación sanguínea, el valor de la concentración del péptido natriurético auricular (ANP) y otras hormonas natriuréticas presentes en la circulación y la tasa de secreción tubular de hidrogeniones y potasio ionizado.

CUADRO 37-7 Cambios de la excreción de ion sodio (Na^+) que se producirían como resultado de modificaciones en la GFR si no hubiese cambios concomitantes en la reabsorción de Na^+

GFR (ml/min)	Na^+ en plasma (μEq/ml)	Cantidad filtrada (μEq/min)	Cantidad reabsorbida (μEq/min)	Cantidad excretada(μEq/min)
125	145	18 125	18 000	125
127	145	18 415	18 000	415
124.1	145	18 000	18 000	0

GFR, tasa de filtración glomerular.

EFECTOS DE LOS CORTICOESTEROIDES SUPRARRENALES

Los mineralocorticoides suprarrenales, como la aldosterona, aumentan la reabsorción tubular de Na^+ vinculada con la secreción de K^+ y H^+, así como la reabsorción de Na^+ con Cl^-. Cuando se inyectan estas hormonas en animales suprarrenalectomizados, ocurre un periodo de latencia de 10 a 30 min antes de manifestar sus efectos sobre la reabsorción de sodio ionizado, en virtud del periodo necesario para que los esteroides modifiquen la síntesis de proteína a través de su acción sobre el DNA. Los mineralocorticoides también pueden generar efectos más rápidos mediados por la membrana, pero estos no resultan evidentes respecto de la excreción de sodio ionizado en todo el animal. Los mineralocorticoides poseen actividad importante en los túbulos colectores al aumentar el número de conductos epiteliales de sodio (ENaC) activos en esta región de la nefrona. En el capítulo 20, se describen los mecanismos moleculares que al parecer intervienen y se resumen en la figura 37-18.

En el síndrome de Liddle, las mutaciones de los genes que codifican la subunidad β y, con menos frecuencia, la subunidad γ de los conductos epiteliales de sodio hacen que se vuelvan generalmente activos en el riñón. Esto causa retención de este ion e hipertensión.

OTROS EFECTOS HUMORALES

La reducción en el consumo alimentario de sal aumenta la secreción de aldosterona (fig. 20-24), lo cual crea decrementos intensos pero de aparición lenta en la excreción de sodio ionizado. Otra serie de factores humorales afectan la reabsorción de dicho elemento. La prostaglandina E_2 PGE_2 produce natriuresis, posiblemente al inhibir a la Na, K, ATPasa y tal vez al incrementar el calcio intracelular, que a su vez impide el transporte de sodio a través de los conductos epiteliales del mismo. La endotelina y la interleucina 1 (IL-1) generan natriuresis, quizás al incrementar la formación de PGE_2. El ANP y las moléculas afines aumentan el 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) intracelular y esto inhibe el transporte a través de los conductos epiteliales de sodio. La inhibición de la Na, K ATPasa por otra hormona natriurética, que parece ser la uabaína producida de

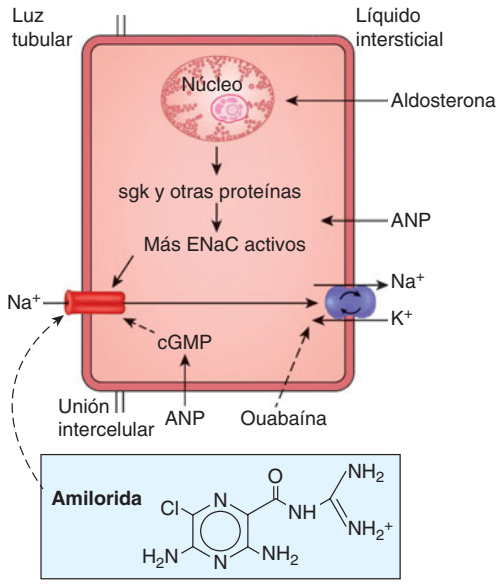


FIGURA 37-18 Célula principal renal. El ion sodio (Na^+) entra a través de los conductos epiteliales de sodio (ENaC) en la membrana apical y es bombeado hacia el líquido intersticial por este tipo de conductos pero en la membrana apical; luego, se bombea nuevamente hacia el líquido intersticial por las Na, K ATPasa en la membrana basolateral. La aldosterona activa el genoma para generar cinasa sérica regulada por glucocorticoides (sgk) y otras proteínas, y aumenta el número de conductos epiteliales de sodio activos. ANP, péptido natriurético auricular; cGMP, monofosfato de guanosina cíclico.

manera endógena, también incrementa la excreción de sodio ionizado. La angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio y bicarbonato por su acción sobre los túbulos proximales. Existe una cantidad apreciable de enzima convertidora de angiotensina en los riñones y estos convierten 20% de la angiotensina I de la circulación que llega a ellos en angiotensina II. Además, la angiotensina I es generada en los riñones.

La exposición prolongada a las altas concentraciones de mineralocorticoides en la circulación no produce edema en individuos por lo demás normales, en virtud de que los riñones tarde o temprano evaden los efectos de los corticoesteroides. Este **fenómeno de escape**, que tal vez se deba a la mayor secreción de péptido natriurético auricular, se describe en el capítulo 20. Al parecer, este se encuentra reducido o ausente en las nefronas, en la cirrosis y en la insuficiencia cardiaca y los pacientes con tales enfermedades siguen reteniendo sodio y se tornan edematosos cuando son expuestos a altas concentraciones de mineralocorticoides.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE AGUA

DIURESIS DE AGUA

En el capítulo 17 se describe el mecanismo de retroalimentación que controla la secreción de vasopresina y el modo en que esta última es estimulada por una elevación e inhibida por un descenso de la presión osmótica efectiva del plasma. La **diuresis de agua** generada por beber gran cantidad de líquido hipotónico comienza unos 15 min después de la ingestión de una carga de agua y llega a su máximo en un lapso aproximado de 40 min. El acto de beber produce una pequeña disminución de la secreción de vasopresina antes que se absorba el agua, pero la mayor parte de la inhibición es originada por la reducción de la osmolalidad plasmática después de absorberse el agua.

HIPERHIDRATACIÓN HIPOTÓNICA

Durante la excreción de una carga osmótica promedio, el flujo urinario máximo que puede producirse durante la diuresis de agua es de aproximadamente 16 ml/min. Si se ingiere este líquido con mayor rapidez por algún periodo, se agrava el edema de las células a causa de la captación de agua desde el líquido extracelular hipotónico y, raras veces, sobrevienen los síntomas de **hiperhidratación hipotónica** (intoxicación hídrica). El edema de las células cerebrales causa crisis convulsivas y coma y, a fin de cuentas, el deceso. Asimismo, la hiperhidratación hipotónica quizás ocurra cuando la ingestión de agua no se reduce tras la aplicación de vasopresina exógena o cuando surge la secreción de vasopresina endógena en respuesta a estímulos no osmóticos, como el traumatismo quirúrgico. La administración de oxitocina después del parto (para contraer el útero) también lleva a intoxicación hídrica si no se vigila con gran cuidado el consumo de agua.

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE POTASIO IONIZADO (K^+)

Gran parte del K^+ filtrado se elimina del líquido tubular por la reabsorción activa de los túbulos proximales y el potasio ionizado luego es secretado hacia el líquido por las células de los túbulos distales. La tasa de secreción de potasio es proporcional a la velocidad de flujo del líquido tubular a través de las porciones distales de la nefrona, en virtud de que cuando el flujo es rápido, se reduce la oportunidad de que la concentración celular del potasio ionizado aumente a un valor que detenga más la secreción. Cuando no hay complicaciones, la cantidad secretada es casi igual a su ingestión y se mantiene el equilibrio. En los túbulos colectores, el sodio ionizado casi siempre se reabsorbe y el potasio se secreta. No hay un intercambio rígido de uno a uno y gran parte del movimiento del K^+ es pasivo. Sin embargo, hay un acoplamiento eléctrico en el sentido de que la migración intracelular Na^+ desde la luz, tiende a reducir la diferencia de potencial a través de la célula tubular y esto favorece el desplazamiento del K^+ hacia la luz tubular. La excreción de K^+ disminuye cuando es baja la cantidad de Na^+ que llega al túbulo distal. Además, si aumenta la secreción de H^+ disminuirá la excreción de K^+ porque este ion se reabsorbe en las células del conducto colector, en vez de H^+, por medio de la acción de la H, K ATPasa .

DIURÉTICOS

Si bien una descripción detallada de los fármacos diuréticos queda fuera del ámbito de esta obra, el considerar sus mecanismos de acción constituye un análisis informativo de los factores que afectan al volumen urinario y la excreción de electrólitos. En el cuadro 37-8

CUADRO 37-8 Mecanismo de acción de diversos diuréticos

Agente	Mecanismo de acción
Agua	Inhibe la secreción de vasopresina
Etanol	Inhibe la secreción de vasopresina
Antagonistas de los receptores de vasopresina V_2, como el astolvaptán	Inhibe la acción de la vasopresina sobre el túbulo colector
Grandes cantidades de sustancias osmóticamente activas, como manitol y glucosa	Favorece la diuresis osmótica
Xantinas, como cafeína y teofilina	Disminuye la resorción tubular de Na^+ y aumenta la GFR
Sales acidificantes, como $CaCl_2$ y NH_4Cl	Proporciona carga de ácido; se amortigua el H^+, pero se excreta un anión con Na^+ cuando se sobrepasa la capacidad de los riñones para remplazar Na^+ con H^+
Inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida	Disminuye la secreción de H^+ con el consecutivo aumento de la excreción de Na^+ y K^+
Metolazona, tiazidas como clorotiazida	Inhibe el cotransportador de Na–Cl en la porción inicial del túbulo distal
Diuréticos de asa, como furosemida, ácido etacrínico y bumetanida	Inhibe al cotransportador de Na–K–2Cl en la rama ascendente gruesa medular del asa de Henle
Natriuréticos retenedores de K^+ como espironolactona, triamtereno y amilorida	Inhibe el "intercambiador" de Na^+-K^+ en los túbulos colectores al impedir la acción de la aldosterona (espironolactona) o al inhibir los ENaC (amilorida)

GFR, tasa de filtración glomerular; $CaCl_2$, cloruro de cálcio; NH_4Cl, cloruro de amonio; ENaC, conductos epiteliales de sodio.

se resumen tales mecanismos. El agua, alcohol, diuréticos osmóticos, xantinas y sales acidificantes tienen utilidad clínica escasa y, hoy en día, los antagonistas de la vasopresina se están investigando en estudios clínicos. No obstante, muchos de los otros medicamentos de la lista se utilizan ampliamente en el ejercicio médico.

Los fármacos inhibidores de la anhidrasa carbónica solo tienen una eficacia moderada como diuréticos, pero como inhiben la secreción de ácido al disminuir el aporte de ácido carbónico, tienen efectos de gran alcance. La excreción de Na^+ no solo aumenta a causa del decremento de la secreción de hidrogeniones (H^+), sino también se deprime la reabsorción de bicarbonato (HCO_3^-); y puesto que el H^+ y el K^+ compiten entre sí y con el sodio ionizado, la disminución de la secreción de hidrogeniones facilita la secreción y la excreción de potasio.

La furosemida y otros diuréticos de asa inhiben al cotransportador de Na-K-2Cl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Estos originan una natriuresis y caliuresis notable. Las tiazidas impiden el cotransporte de sodio-cloro en el túbulo distal; la diuresis que generan es menos intensa, pero tanto los diuréticos de asa como las tiazidas producen mayor aporte de sodio ionizado (y líquidos) a los túbulos colectores, lo cual facilita la excreción de K^+. Por tanto, con el tiempo, el agotamiento de este último y la hipopotasemia son complicaciones frecuentes en pacientes que los utilizan, si no reciben el complemento de potasio. Además, los diuréticos ahorradores de K^+ actúan en el túbulo colector al inhibir la acción de la aldosterona o al bloquear los ENaC.

EFECTOS DE LOS TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN RENAL

Diversas anomalías son frecuentes en muchos tipos distintos de nefropatía. La secreción de renina por los riñones y la relación de estos con la hipertensión se describen en el capítulo 38. Un dato frecuente en diversas modalidades de nefropatía es la presencia urinaria de proteína, leucocitos, eritrocitos y **cilindros,** que constituyen material proteináceo precipitado en los túbulos y eliminado hacia la vejiga. Otras consecuencias importantes de la nefropatía abarcan pérdida de la habilidad de concentrar o diluir la orina, uremia, acidosis y retención alterada de Na^+ **(recuadro clínico 37-3)**.

PÉRDIDA DE LA PROPIEDAD DE CONCENTRACIÓN Y DILUCIÓN

En la nefropatía, la orina se vuelve menos concentrada y el volumen urinario suele aumentar y causar **poliuria** y **nicturia** (levantarse por la noche para orinar). La capacidad para formar una orina diluida suele conservarse, pero en la nefropatía avanzada, la osmolalidad de la orina se mantiene constante casi igual que la del plasma, lo cual indica la pérdida de las funciones de dilución y concentración que caracterizan al riñón. La pérdida de estas funciones se debe en parte a la alteración del mecanismo de contracorriente, pero una causa más importante es una reducción de las nefronas funcionales. Cuando se extirpa quirúrgicamente un riñón, se reduce a la mitad el número de nefronas funcionales. La cifra de osmoles secretados no

RECUADRO CLÍNICO 37-3

Proteinuria

En muchas enfermedades renales y en un trastorno benigno, la permeabilidad de los capilares glomerulares aumenta y se encuentra proteína en la orina en oligocantidades mayores a las habituales (**proteinuria**). La mayor parte de esta proteína es **albúmina** y la anomalía suele designarse como albuminuria. Ya se describió antes la relación de las cargas de la membrana glomerular con la albuminuria. La cantidad de proteína en la orina puede ser muy considerable y, sobre todo en la nefrosis, la pérdida urinaria de proteína quizá supere la velocidad a la que el hígado puede sintetizar proteínas plasmáticas. La hipoproteinemia resultante reduce la presión oncótica y el volumen plasmático disminuye, a veces a valores relativamente bajos, en tanto el líquido edematoso se acumula en los tejidos.

Un trastorno benigno que produce proteinuria es un cambio no bien comprendido en la hemodinámica renal, el cual, en algunos individuos por lo demás normales, hace que aparezcan proteínas en la orina cuando se encuentran de pie (**albuminuria ortostática**). La orina formada cuando estos individuos están acostados no contiene proteína.

disminuye a ese grado, de manera que las nefronas restantes deben filtrar y excretar mayor cantidad de sustancias osmóticamente activas, lo cual genera lo que en efecto es una diuresis osmótica. En esta última, la osmolalidad de la orina se aproxima a la del plasma. Lo mismo ocurre cuando la cantidad de nefronas funcionales se reduce por enfermedad. La mayor filtración de las nefronas remanentes tarde o temprano las lesiona y, por tanto, se pierden más de ellas. El daño resultante de una mayor filtración tal vez se origine de la fibrosis progresiva en las células de los túbulos proximales, pero esto no se ha esclarecido. Sin embargo, el resultado final de esta retroalimentación positiva es la pérdida de tantas nefronas que sobreviene insuficiencia renal completa con **oliguria** o incluso **anuria.**

UREMIA

Cuando los productos de desintegración del metabolismo de las proteínas se acumulan en la sangre, se presenta el síndrome conocido como **uremia.** Los síntomas de esta última consisten en letargia, anorexia, náusea y vómito, deterioro mental y confusión, fasciculaciones, crisis convulsivas y estado de coma. El nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y las concentraciones de creatinina están elevadas y se utilizan las cifras sanguíneas de estas sustancias como un índice para conocer la gravedad de la uremia. Probablemente no es la acumulación de urea y creatinina en sí, sino la de otras sustancias tóxicas (quizá ácidos orgánicos o fenoles) lo que genera los síntomas de uremia.

Las sustancias tóxicas que producen los síntomas de uremia pueden eliminarse al dializar la sangre de pacientes urémicos con un baño de composición apropiada en un riñón artificial (**hemodiálisis**). Los enfermos pueden mantenerse vivos y en un estado de salud aceptable por muchos meses en diálisis, aun cuando se encuentren completamente anúricos o con extirpación de ambos riñones. No obstante, hoy en día el tratamiento de elección ciertamente es el trasplante de riñón de un donador apropiado.

Otras manifestaciones de la insuficiencia renal crónica son anemia, que es causada sobre todo por la insuficiencia para producir eritropoyetina e hiperparatiroidismo secundario, consecutivo a 1,25-dihidroxicolecalciferol (véase cap. 21).

ACIDOSIS

La acidosis es frecuente en la nefropatía crónica dada la insuficiencia para excretar los productos ácidos de la digestión y el metabolismo (véase cap. 39). En el síndrome poco común de **acidosis tubular** renal, aparece una alteración específica de la propiedad de acidificar la orina, en tanto otras funciones renales suelen ser normales. Sin embargo, en la mayor parte de los casos de nefropatía crónica, la orina se acidifica al máximo y sobreviene acidosis por cuanto la cantidad total de hidrogeniones que puede secretarse se reduce a causa de la alteración de la producción de amonio (NH_4^+) por los túbulos renales.

CONTROL ANÓMALO DE Na^+

Muchos pacientes con nefropatía retienen cantidades excesivas de sodio ionizado y presentan edema. La retención de este elemento en la nefropatía se debe por lo menos a tres causas. En la glomerulonefritis aguda, una enfermedad que afecta sobre todo los glomérulos, disminuye de modo notable la cantidad de sodio filtrado. En el síndrome nefrótico, un incremento de la secreción de aldosterona contribuye a la retención de sal. En este trastorno, la concentración de proteína plasmática está baja, de manera que el líquido se desplaza desde el plasma hasta los espacios intersticiales y desciende el volumen plasmático. Esto último desencadena aumento de la secreción de aldosterona a través del sistema renina-angiotensina. Una tercera causa de la retención de sodio ionizado y edema en la nefropatía es la **insuficiencia cardiaca.** Las enfermedades renales predisponen a la insuficiencia cardiaca, lo cual en parte se debe a la hipertensión que a menudo genera.

VEJIGA

LLENADO

Las paredes de los uréteres contienen músculo liso dispuesto en fascículos espirales, longitudinales y circulares, pero no se observan capas de músculo distintivas. Las contracciones peristálticas regulares observadas una a cinco veces por minuto desplazan la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga, donde entra en chorros sincrónicos con cada onda peristáltica. Los uréteres tienen un trayecto oblicuo a través de la pared de la vejiga y, aunque no hay esfínteres ureterales en sí, dicho trayecto tiende a mantener los uréteres cerrados excepto durante las ondas peristálticas, lo cual impide el reflujo de orina desde la vejiga urinaria.

VACIAMIENTO

El músculo liso de la vejiga, al igual que el de los uréteres, está dispuesto en fascículos espirales, longitudinales y circulares. La contracción del músculo circular, denominado **músculo pubovesical,** interviene principalmente en el vaciamiento de la vejiga durante la micción. Los fascículos musculares pasan a cada lado de la uretra y estas fibras a veces se denominan **esfínter uretral interno,** aunque no envuelvan a la uretra. En una porción más distal de esta última, se encuentra un esfínter de músculo estriado, el de la uretra membranosa (**esfínter uretral externo**). El epitelio de la vejiga está constituido por una capa superficial de células planas y una profunda de células cuboidales. En la **figura 37-19** se resume la inervación de la vejiga.

La fisiología del vaciamiento vesical y el fundamento fisiológico de sus trastornos son temas sobre los cuales hay mucha confusión. La micción es básicamente un reflejo medular facilitado e inhibido por los centros cerebrales superiores y, al igual que la defecación, está sujeto a la facilitación y la inhibición voluntaria. La orina entra en la vejiga sin generar gran aumento de la presión intravesical hasta que la víscera está bien llena. Además, al igual que otros tipos de músculo liso, el músculo vesical tiene la propiedad de la plasticidad; cuando se estira, la tensión producida inicialmente no se mantiene. La relación entre la presión intravesical y el volumen puede estudiarse al insertar una sonda, vaciar la vejiga y al registrar luego la presión mientras se llena este órgano con incrementos de 50 ml de agua o aire (**cistometría**). Un gráfico de presión intravesical frente al volumen de líquido en la vejiga se denomina **cistometrograma (fig. 37-20)**. La curva muestra un leve aumento inicial en la presión

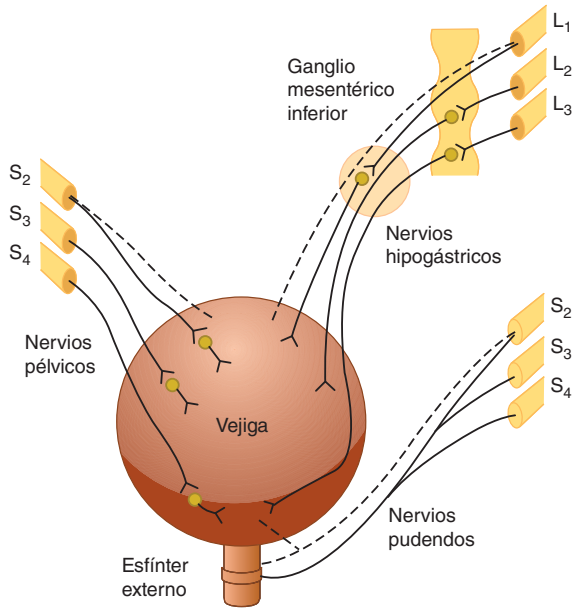


FIGURA 37-19 Inervación de la vejiga. Las líneas de rayas indican nervios sensoriales. Se muestra a la izquierda la inervación parasimpática, en la parte superior derecha la simpática y en la parte inferior derecha la somática.

cuando surgen los primeros incrementos de volumen; un segmento largo, casi plano, a medida que aparecen más aumentos, y una elevación súbita de la presión mientras se desencadena el reflejo de la micción. En ocasiones, estos tres componentes se denominan segmentos Ia, Ib y II. La primera sensación de urgencia para orinar se percibe a un volumen vesical de casi unos 150 ml y un notable sentido de llenura a los casi 400 ml. La disposición plana del segmento Ib es una manifestación de la Ley de Laplace. Esta ley afirma que la presión en una víscera esférica equivale al doble de la tensión de la pared dividida entre el radio. En el caso de la vejiga, la tensión

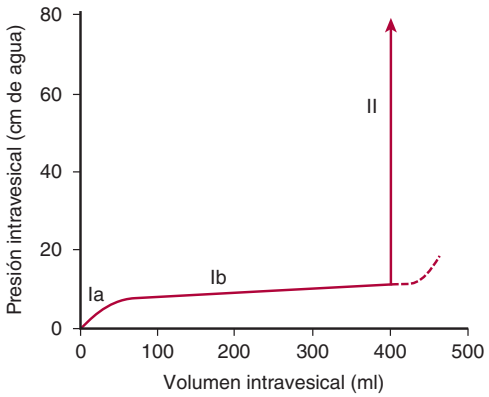


FIGURA 37-20 Cistometrograma en un ser humano normal. Los numerales identifican los tres componentes de la curva descritos en el texto. La línea de rayas señala las relaciones de presión-volumen que se habrían encontrado si no hubiera ocurrido la micción y se hubiera producido el componente II. (Modificado con autorización de Tanagho EA, McAninch JW: *Smith's General Urology,* 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.)

aumenta a medida que se llena el órgano, pero lo mismo ocurre con el radio. Por tanto, el incremento de la presión es leve hasta que el órgano está relativamente lleno.

Durante la micción, los músculos perineales y el esfínter uretral externo se relajan, el músculo pubovesical se contrae y la orina sale por la uretra. Las bandas de músculo liso a cada lado de la uretra al parecer no participan en la micción y se considera que su principal función en los varones es evitar el flujo de semen hacia la vejiga durante la eyaculación.

El mecanismo por el cual se inicia la micción voluntaria aún no se ha dilucidado. Uno de los fenómenos iniciales es la relajación de los músculos del piso de la pelvis y esto puede causar un esfuerzo descendente del músculo pubovesical suficiente para iniciar su contracción. Los músculos perineales y del esfínter externo pueden contraerse de manera voluntaria, lo cual impide que la orina pase a la uretra o interrumpa el flujo una vez que ha comenzado la micción. A través de la habilidad aprendida para preservar el esfínter externo en un estado contraído, los adultos pueden retrasar la micción hasta que se presente la oportunidad para orinar. Después de la micción, la uretra femenina se vacía por gravedad. La orina que permanece en la uretra del varón es expulsada por varias contracciones del músculo bulbocavernoso.

CONTROL REFLEJO

El músculo liso de la vejiga muestra alguna actividad contráctil inherente; no obstante, cuando su inervación se halla intacta, los receptores al estiramiento presentes en la pared de la vejiga inician una contracción refleja que posee un umbral más bajo comparado con la respuesta contráctil inherente del músculo. Las fibras de los nervios pélvicos conforman el asa aferente del reflejo de micción y las fibras parasimpáticas que constituyen la rama eferente también viajan en estos nervios. El reflejo está integrado en la porción sacra de la médula espinal. En el adulto, el volumen urinario en la vejiga que suele iniciar una contracción refleja es de casi 300 a 400 ml. Los nervios simpáticos de la vejiga no desempeñan ninguna función en la micción, pero en los varones median la contracción del músculo vesical que impide la entrada de semen en la vejiga durante la eyaculación.

Los receptores al estiramiento en la pared vesical no tienen un sistema nervioso motor pequeño. Sin embargo, el umbral para el reflejo de la micción, al igual que los reflejos de distensión, es ajustado por la actividad de los centros facilitadores e inhibidores presentes en el tallo encefálico. Existe una zona facilitadora en la región de la protuberancia y una zona inhibidora en el mesencéfalo. Después de la transección del tronco del encéfalo inmediatamente arriba de la protuberancia, se reduce el umbral y es menor el llenado de la vejiga que se necesita para desencadenarlo, en tanto después de la transección en la parte superior del mesencéfalo, el umbral para el reflejo básicamente es normal. Hay otra zona facilitadora en la porción posterior del hipotálamo. Los seres humanos con lesiones de la circunvolución frontal superior manifiestan menor deseo de orinar y dificultad para dejar de hacerlo una vez iniciada la micción. Sin embargo, los experimentos de estimulación en animales indican que otras zonas corticales también afectan el proceso. Tal vez ocurra contracción de la vejiga a causa de la facilitación voluntaria del reflejo de micción medular cuando aquélla contiene solo algunos mililitros de orina. La contracción voluntaria de los músculos abdominales ayuda a la expulsión

de orina al incrementar la presión intraabdominal, pero la micción puede iniciarse sin pujar si la vejiga está casi vacía.

EFECTOS DE LA DESAFERENCIACIÓN

Cuando se seccionan las raíces dorsales sacras en animales de experimentación o se interrumpe por enfermedades de las raíces dorsales, como la **tabes dorsal** en el ser humano, se omiten todas las contracciones reflejas de la vejiga. Esta se distiende, adelgaza su pared y se vuelve hipotónica, pero se presentan algunas contracciones gracias a la respuesta intrínseca del músculo liso al estiramiento.

EFECTOS DE LA DESNERVACIÓN

Si se destruyen los nervios aferentes y eferentes, como en el caso de tumores de la cauda equina o el filum terminal, la vejiga se pone flácida y distendida por algún periodo. No obstante, de modo gradual se activa el músculo de la "vejiga descentralizada" y se presentan muchas ondas de contracción que expulsan goteos de orina fuera de la uretra. La vejiga se retrae y su pared se hipertrofia. Se desconoce la causa de la diferencia entre la vejiga hipertrófica pequeña observada en este trastorno y la vejiga hipotónica distendida observada cuando solo se interrumpen los nervios aferentes. El estado hiperactivo en el primer trastorno indica la aparición de hipersensibilización por desnervación aun cuando sean preganglionares las neuronas interrumpidas más que posganglionares **(recuadro clínico 37-4)**.

EFECTOS DE LA TRANSECCIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

Durante el choque raquídeo, la vejiga queda flácida y no responde. Se sobrellena si la orina gotea a través de los esfínteres (**incontinencia por rebosamiento**). Una vez que desaparece el choque raquídeo, se restablece el reflejo de micción, aunque desde luego no hay un control voluntario ni inhibición o facilitación desde los centros superiores cuando ocurre transección de la médula espinal. Algunos pacientes parapléjicos se ejercitan ellos mismos para iniciar la micción mediante el pinchamiento o las percusiones en sus muslos, con lo cual provocan un reflejo masivo leve (véase cap. 12). En algunos casos, el reflejo de micción se torna hiperactivo, se reduce la capacidad vesical y se hipertrofia la pared. En ocasiones, este tipo de vejiga se denomina **vejiga neurógena espástica.** La hiperactividad refleja se agrava y puede ser causada por infecciones de la pared vesical.

RECUADRO CLÍNICO 37-4

Alteraciones de la micción

Tres tipos principales de disfunción vesical se deben a lesiones neurales: 1) el causado por interrupción de los nervios aferentes de la vejiga; 2) el originado de la interrupción de los nervios aferentes y eferentes, y 3) el causado por la interrupción de las vías facilitadora e inhibidora descendente del cerebro. En los tres tipos la vejiga se contrae, pero las contracciones casi nunca bastan para vaciarla por completo y en ella queda orina residual.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- El plasma entra en los riñones y es filtrado en el glomérulo. A medida que el filtrado pasa por la nefrona y a través de los túbulos, se reduce su volumen y se retira agua y soluto (reabsorción tubular) y se secretan productos de desecho (secreción tubular).
- Una nefrona consta de un túbulo renal individual y su glomérulo. Cada túbulo tiene varios segmentos, comenzando con el túbulo proximal, seguido del asa de Henle (ramas descendente y ascendente), el túbulo contorneado distal, que es el conducto conector, y el túbulo colector.
- Los riñones reciben menos de 25% del gasto cardiaco y es posible medir el flujo plasmático renal por medio de la infusión de PAH y definir sus concentraciones en la orina y el plasma.
- El flujo sanguíneo renal ingresa al glomérulo a través de la arteriola aferente y lo abandona por la arteriola eferente (cuyo diámetro es más pequeño). El flujo sanguíneo renal es regulado por la noradrenalina (constricción, reducción del flujo), dopamina (vasodilatación, aumento del flujo), angiotensina II (constricción de los vasos), prostaglandinas (dilatación en la corteza renal y constricción en la médula renal) y la acetilcolina (vasodilatación).
- El filtrado glomerular puede medirse mediante una sustancia que es filtrada libremente y que no se absorbe ni se secreta en los túbulos, no es tóxica y no es metabolizada por el cuerpo. La inulina cumple estos criterios y se utiliza ampliamente para medir la GFR.
- La orina se almacena en la vejiga antes de la micción. En la respuesta de la micción participan vías reflejas, pero está sujeta a un control voluntario.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. En presencia de vasopresina, la mayor fracción del agua filtrada se absorbe en el:
   A. túbulo proximal
   B. asa de Henle
   C. túbulo distal
   D. túbulo colector cortical
   E. túbulo colector medular.
2. En ausencia de vasopresina, la mayor presión de agua filtrada se absorbe en el:
   A. túbulo proximal
   B. asa de Henle
   C. túbulo distal
   D. túbulo colector cortical
   E. túbulo colector medular.
3. Si la depuración de una sustancia que es filtrada libremente es menor que la de la inulina:
   A. hay una reabsorción neta de la sustancia en los túbulos
   B. ocurre una secreción neta de la sustancia en los túbulos
   C. la sustancia no se secreta ni se reabsorbe en los túbulos
   D. la sustancia se une a la proteína en los túbulos
   E. la sustancia es secretada en el túbulo proximal en mayor grado que en el túbulo distal.

4. La reabsorción de glucosa ocurre en:
   A. el túbulo proximal
   B. el asa de Henle
   C. el túbulo distal
   D. el túbulo colector cortical
   E. el túbulo colector medular.
5. ¿En cuál de las siguientes estructuras ejerce su máximo efecto la aldosterona?
   A. Glomérulo
   B. Túbulo proximal
   C. Porción delgada del asa de Henle
   D. Porción gruesa del asa de Henle
   E. Túbulo colector cortical.
6. ¿Cuál es la eliminación de una sustancia cuando su concentración en el plasma es de 10 mg/100 ml, su concentración en la orina es de 100 mg/100 ml y su flujo urinario es de 2 ml/min?
   A. 2 ml/min
   B. 10 ml/min
   C. 20 ml/min
   D. 200 ml/min
   E. No se puede conocer la eliminación a partir de la información proporcionada.
7. A medida que aumenta el flujo urinario durante la diuresis osmótica:
   A. la osmolalidad de la orina desciende por debajo de la del plasma
   B. la osmolalidad de la orina aumenta debido a las mayores cantidades de soluto no reabsorbible presentes en la orina
   C. la osmolalidad de la orina se acerca a la del plasma por las filtraciones de plasma hacia los túbulos
   D. la osmolalidad de la orina se aproxima a la del plasma porque una fracción cada vez mayor de la orina excretada es líquido isotónico de los túbulos proximales
   E. Está inhibida la acción de la vasopresina sobre los túbulos renales.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Anderson K-E: Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissue. Pharmacol Rev 1993;45:253.

Brenner BM, Rector FC Jr (editors): *The Kidney*, 6th ed, 2 Vols, Saunders, 1999.

Brown D: The ins and outs of aquaporin-2 trafficking. Am J Physiol Renal Physiol 2003;284:F893.

Brown D, Stow JL: Protein trafficking and polarity in kidney epithelium: From cell biology to physiology. Physiol Rev 1996;76:245.

DiBona GF, Kopp UC: Neural control of renal function. Physiol Rev 1997; 77:75.

Garcia NH, Ramsey CR, Knox FG: Understanding the role of paracellular transport in the proximal tubule. News Physiol Sci 1998;13:38.

Nielsen S, *et al.*: Aquaporins in the kidney: From molecules to medicine. Physiol Rev 2002;82:205.

Spring KR: Epithelial fluid transport: A century of investigation. News Physiol Sci 1999;14:92.

Valten V: Tubuloglomerular feedback and the control of glomerular filtration rate. News Physiol Sci 2003;18:169.

Regulación de la composición y el volumen del líquido extracelular

CAPÍTULO 38

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir el mecanismo de la conservación de la tonicidad (osmolalidad) del líquido extracelular por las modificaciones del consumo de agua y la secreción de vasopresina.
- Describir los efectos de la vasopresina, los receptores sobre los cuales actúa y cómo se regula su secreción.
- Describir el mecanismo de la conservación del volumen del líquido extracelular mediante modificaciones de la secreción de renina y aldosterona.
- Describir la cascada de reacciones que desencadenan la formación de angiotensina II y sus metabolitos en la circulación sanguínea.
- Enumerar las funciones de la angiotensina II y los receptores en que actúa para llevar a cabo estas funciones.
- Describir la estructura y las funciones del péptido natriurético auricular (ANP); los péptidos natriuréticos de tipos B (BNP) y C (CNP), y los receptores en que actúan.
- Describir el sitio y el mecanismo de acción de la eritropoyetina y la regulación de su secreción mediante la retroalimentación.

INTRODUCCIÓN

Este capítulo es un análisis de los principales mecanismos homeostáticos que operan, principalmente a través de riñones y pulmones para conservar la **tonicidad,** el **volumen** y la **composición iónica específica** del líquido extracelular (ECF). La porción intersticial de este último es el medio líquido de las células y la vida depende de la constancia de este "medio interno del cuerpo" (véase cap. 1).

CONSERVACIÓN DE LA TONICIDAD

La conservación de la tonicidad del líquido extracelular es la función principal de los mecanismos secretores de vasopresina y de la sed. La osmolalidad total del cuerpo es directamente proporcional al sodio corporal total más el potasio corporal total dividido por el agua corporal total, de manera que ocurren cambios en la osmolalidad de los líquidos corporales cuando hay una desproporción entre la cantidad de estos electrólitos y el volumen de agua ingerida o pérdida por el organismo. Cuando aumenta la presión osmótica efectiva del plasma, se incrementa la secreción de vasopresina y se estimula el mecanismo de la sed; el agua es retenida en el organismo, con lo cual diluye el plasma hipertónico y se incrementa la ingestión de agua **(fig. 38-1)**. Por lo contrario, cuando el plasma se vuelve hipotónico, disminuye la secreción de vasopresina y se excreta "agua libre de solutos" (agua con exceso de solutos). De esta manera, se mantiene la tonicidad de los líquidos corporales dentro de un intervalo normal estrecho. En el estado de salud, la osmolalidad plasmática fluctúa entre 280 y 295 mosm/kg de H_2O, de manera que la secreción de vasopresina se inhibe al máximo a una osmolalidad de 285 mosm/kg y se estimula a valores más elevados **(fig. 38-2)**.

RECEPTORES DE VASOPRESINA

Existen al menos tres clases de receptores de vasopresina: V_{1A}, V_{1B} y V_2. Todos están acoplados a la proteína G. Los receptores V_{1A} y V_{1B} actúan a través de la hidrólisis del fosfatidilinositol para aumentar la concentración intracelular de iones calcio (Ca^{2+}). Los receptores V_2 ejercen su acción a través de proteínas G estimuladoras (G_s) para elevar las concentraciones de 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP).

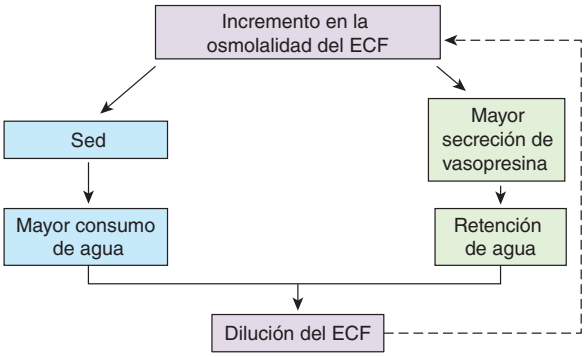


FIGURA 38-1 Mecanismos que conservan la tonicidad del líquido extracelular (ECF). La flecha de línea discontinua indica inhibición. (Cortesía de J Fitzsimmons.)

EFECTOS DE LA VASOPRESINA

Puesto que uno de sus principales efectos fisiológicos es la retención de agua por el riñón, la vasopresina a menudo se denomina **hormona antidiurética (ADH).** Aumenta la permeabilidad de los túbulos colectores del riñón, de manera que el agua entra en el intersticio hipertónico de las pirámides renales. La orina se concentra y su volumen disminuye. Por consiguiente, el efecto global es la retención de agua con exceso de soluto; como consecuencia, disminuye la presión osmótica efectiva de los líquidos corporales. Cuando no se dispone de vasopresina, la orina es hipotónica con respecto al plasma, el volumen urinario se incrementa y ocurre una pérdida neta de agua. Por tanto, se eleva la osmolalidad del líquido corporal.

El mecanismo por el cual la vasopresina ejerce su efecto antidiurético es activado por los **receptores de V_2** e implica la inserción de proteínas llamadas conductos del agua en las membranas apicales (luminales) de las células principales de los túbulos colectores. Hoy en día, se sabe que el desplazamiento del agua a través de las membranas mediante difusión simple aumenta por el movimiento a través de los conductos del agua.

Los receptores de V_{1A} son mediadores del efecto vasoconstrictor de la vasopresina y esta es un potente estimulador del músculo liso vascular *in vitro*. Sin embargo, se necesitan relativamente grandes cantidades de vasopresina para elevar la presión arterial *in vivo*, ya que la vasopresina también ejerce su acción sobre el cerebro para generar una disminución del gasto cardiaco. El lugar de esta acción es el **área postrema,** uno de los órganos circunventriculares (véase cap. 33). La hemorragia es un potente estímulo para la secreción de vasopresina y el descenso de la presión arterial después de la hemorragia es más intenso en animales tratados con péptidos sintéticos que bloquean la actividad vasopresora de la vasopresina. Por ende, al parecer la vasopresina interviene en la homeostasis de la presión arterial.

También se encuentran receptores de V_{1A} en hígado y cerebro. La vasopresina produce glucogenólisis hepática y, como se indicó antes, es un neurotransmisor en encéfalo y médula espinal.

Los receptores de V_{1B} (también denominados receptores de V_3) al parecer son singulares para la adenohipófisis, donde son mediadores del aumento de la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por los corticótropos.

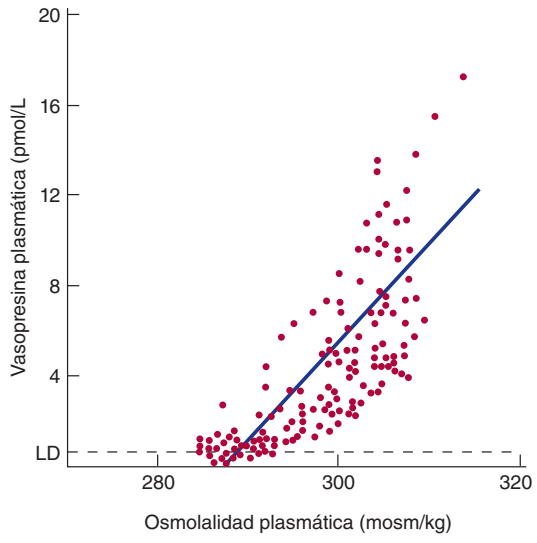


FIGURA 38-2 Relación entre la osmolalidad plasmática y la vasopresina plasmática en adultos sanos durante la infusión de una solución salina hipertónica. LD, límite de detección. (Con autorización de Thompson CJ, *et al.*: The osmotic thresholds for thirst and vasopressin are similar in healthy humans. Clin Sci [Colch] 1986; Dec;71(6):651-656.)

METABOLISMO

La vasopresina de la circulación es inactivada con rapidez, principalmente en hígado y riñones; tiene una **semivida biológica** de casi 18 min en el ser humano.

CONTROL DE LA SECRECIÓN DE VASOPRESINA: ESTÍMULOS OSMÓTICOS

La vasopresina se almacena en la neurohipófisis y es liberada hacia la circulación sanguínea por impulsos de las fibras nerviosas que contienen la hormona. Los factores que afectan su secreción se resumen en el cuadro 38-1. Cuando aumenta la presión osmótica

CUADRO 38-1 Resumen de los estímulos que afectan la secreción de vasopresina

Aumento de la secreción de vasopresina	Disminución de la secreción de vasopresina
Aumento de la presión osmótica efectiva del plasma	Disminución de la presión osmótica efectiva del plasma
Disminución del volumen del ECF	Aumento del volumen del ECF
Dolor, emociones, "estrés" y ejercicio	Alcohol
Náusea y vómito	
Posición de pie	
Clofibrato y carbamazepina	
Angiotensina II	

ECF, Líquido extracelular.

efectiva del plasma por encima de lo normal de 285 mosm/kg, la velocidad de descarga de estas neuronas aumenta y se incrementa la secreción de vasopresina (fig. 38-2). A una osmolalidad de 285 mosm/kg, la vasopresina plasmática se encuentra en los límites de la detección mediante los análisis disponibles, pero probablemente ocurre mayor disminución cuando la osmolalidad plasmática baja de este valor. La secreción de vasopresina es regulada por los osmorreceptores situados en la porción anterior del hipotálamo. Estos se encuentran fuera de la barrera hematoencefálica y al parecer se hallan en los órganos circunventriculares, principalmente el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT) (véase cap. 33). El umbral osmótico para la sed (fig. 38-1) es el mismo o levemente más elevado que el umbral para la mayor secreción de vasopresina (fig. 38-2) y todavía es dudoso si los mismos osmorreceptores median los dos efectos.

Así, la secreción de vasopresina es controlada por un mecanismo de retroalimentación delicado, el cual opera de continuo para conservar la osmolalidad del plasma. Se presentan cambios importantes en la secreción cuando la osmolalidad se modifica en un mínimo de 1%. De esta manera, la osmolalidad del plasma en los individuos normales se mantiene muy cerca de 285 mosm/L.

EFECTOS DEL VOLUMEN SOBRE LA SECRECIÓN DE VASOPRESINA

El volumen del ECF también afecta la secreción de vasopresina, que aumenta cuando dicho volumen está bajo y viceversa (cuadro 38-1). Existe una relación inversa entre la tasa de secreción de vasopresina y la velocidad de descarga de las aferentes de los receptores a la distensión en las porciones de presión baja y alta de sistema vascular. Los receptores de presión baja se encuentran en las grandes venas, las aurículas derecha e izquierda y los vasos pulmonares; los receptores de presión alta se hallan en los senos carotídeos y el cayado aórtico (véase cap. 32). Los incrementos exponenciales en la vasopresina plasmática producidos por las reducciones de la presión arterial se muestran en la **figura 38-3**. Sin embargo, los receptores de baja presión vigilan la llenura del sistema vascular de manera que las reducciones moderadas del volumen sanguíneo que disminuyen la presión venosa central sin reducir la presión arterial también pueden aumentar la vasopresina plasmática.

Como consecuencia, los receptores de baja presión son los principales mediadores de los efectos del volumen sobre la secreción de vasopresina. Los impulsos pasan desde ellos a través de los nervios vagos hasta el núcleo del haz solitario (NTS). Una vía inhibidora se proyecta desde dicho núcleo hasta la porción ventrolateral caudal del bulbo raquídeo (CVLM) y hay una vía excitadora directa desde esta última hasta el hipotálamo. La angiotensina II refuerza la respuesta a la hipovolemia y la hipotensión al actuar sobre los órganos circunventriculares para aumentar la secreción de vasopresina (véase cap. 33).

La hipovolemia y la hipotensión producidas por trastornos, por ejemplo una hemorragia, liberan grandes cantidades de vasopresina y si se presenta una hipovolemia, la curva de la respuesta osmótica se desvía a la izquierda **(fig. 38-4)**. También se acentúa su declive. El resultado es la retención de agua y la disminución de la osmolalidad plasmática. Esto comprende hiponatremia, ya

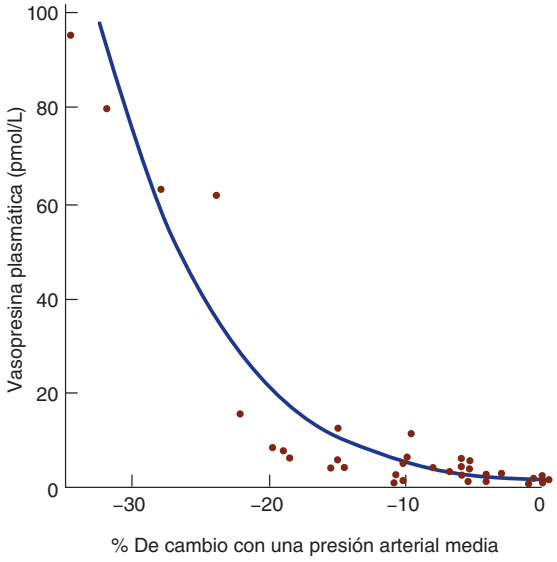


FIGURA 38-3 Relación de la presión arterial media con la vasopresina plasmática en adultos sanos en quienes se provocó una declinación progresiva de la presión arterial mediante la infusión de una dosis graduada del fármaco bloqueador ganglionar trimetafán. La relación es exponencial, no lineal. (Dibujado a partir de datos en Baylis PH: Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. Am J Physiol 1987;253:R671.)

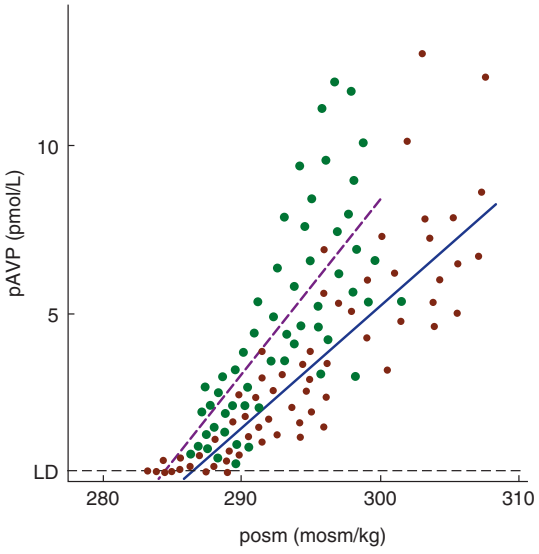


FIGURA 38-4 Efecto de la hipovolemia y la hipervolemia sobre la relación entre la vasopresina plasmática (pAVP) y la osmolalidad plasmática (posm). Se retiraron varias muestras de sangre en diversos momentos a 10 varones normales cuando se provocó una hipovolemia mediante la privación de agua (círculos verdes, línea discontinua) y de nuevo cuando se generó una hipervolemia con la infusión de solución salina hipertónica (círculos rojos, línea continua). El análisis de regresión lineal definió la relación pAVP = 0.52 (posm – 283.5) para la privación de agua y pAVP = 0.38 (posm – 285.6) para la solución salina hipertónica. LD, límite de detección. Obsérvese la curva más escarpada, así como el cambio de la intersección a la izquierda durante la hipovolemia. (Cortesía de CJ Thompson.)

que el sodio es el componente del plasma con mayor actividad osmótica.

OTROS ESTÍMULOS QUE AFECTAN LA SECRECIÓN DE VASOPRESINA

Diversos estímulos, además de los cambios de la presión osmótica y las alteraciones del volumen del líquido extracelular, aumentan la secreción de vasopresinas. Estos abarcan dolor, náusea, lesión quirúrgica y algunas emociones (cuadro 38-1). La náusea se vincula con incrementos muy considerables de la secreción de vasopresina. El alcohol disminuye tal secreción.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS

En diversos estados clínicos, el volumen y otros estímulos no osmóticos influyen en el control osmótico de la secreción de vasopresina. Por ejemplo, los pacientes que han sido objeto de cirugía pueden tener concentraciones plasmáticas altas de vasopresina en virtud del dolor y la hipovolemia, lo cual quizá propicie la aparición de osmolalidad plasmática baja e hiponatremia por dilución **(recuadro clínico 38-1)**.

La **diabetes insípida** es el síndrome surgido cuando hay deficiencia de vasopresina (**diabetes insípida central**) o cuando los riñones no reaccionan a la hormona (**diabetes insípida nefrógena**).

Las causas de deficiencia de vasopresina son procesos patológicos que afectan los núcleos supraópticos paraventriculares, el haz hipotalámico hipofisario o la neurohipófisis. Se ha calculado que 30% de los casos clínicos se deben a lesiones neoplásicas del hipotálamo, sean primarias o metastásicas; 30% es postraumático; 30% es idiopático y los restantes se originan de lesiones vasculares, infecciones, enfermedades multiorgánicas, como la sarcoidosis que afecta al hipotálamo, o mutaciones del gen de la prepropresofisina. La enfermedad que se presenta después de la resección quirúrgica de la neurohipófisis puede ser temporal si solo se lesionan los extremos distales de las fibras supraópticas y paraventriculares, ya que las fibras se recuperan, establecen nuevas conexiones vasculares y comienzan de nuevo a secretar vasopresina.

Los síntomas de diabetes insípida comprenden eliminación de grandes cantidades de orina diluida (**poliuria**) y consumo de gran cantidad de líquido (**polidipsia**), siempre y cuando se mantenga intacto el mecanismo de la sed. La polidipsia conserva sanos a estos pacientes. Si se deprime la sensación de sed por algún motivo y se reduce la ingestión de líquido diluido, aquéllos presentan deshidratación, la cual puede ser letal.

Otra causa de diabetes insípida corresponde a la incapacidad de los riñones para responder a la vasopresina (**diabetes insípida nefrógena**). Se han descrito dos modalidades de esta enfermedad. En una de ellas, hay una mutación del gen del receptor de V_2, la cual hace que el receptor no responda. Dicho gen se encuentra en el cromosoma X y, por tanto, este trastorno está ligado a X y su herencia es recesiva ligada al sexo. En la otra presentación del trastorno, ocurren mutaciones en el gen autosómico de la acuaporina 2 y se producen variantes no funcionales de estos conductos del agua, muchos de los cuales no llegan a la membrana apical del túbulo colector, sino que quedan atrapados en lugares intracelulares.

RECUADRO CLÍNICO 38-1

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

El **síndrome de hipersecreción "inadecuada" de la hormona antidiurética (SIADH)** ocurre cuando la vasopresina está excesivamente alta en relación con la osmolalidad sérica. La vasopresina interviene no solo en la **hiponatremia** por dilución (sodio sérico menor de 135 mmol/L), sino también en la pérdida de sal en la orina cuando la retención de agua es suficiente para expandir el volumen del líquido extracelular, lo cual reduce la secreción de aldosterona (véase cap. 20). Esto ocurre en los pacientes con enfermedades cerebrales "eliminación de sal cerebral") y neumopatías ("eliminación de sal pulmonar"). La hipersecreción de vasopresina en los sujetos con trastornos pulmonares, como cáncer del pulmón, quizá se deba en parte a la interrupción de los impulsos inhibidores en las aferentes vagales de los receptores a la distensión en las aurículas y las grandes venas.

Sin embargo, un número importante de tumores pulmonares y algunas otras neoplasias malignas secretan vasopresina. Existe un proceso denominado "**escape de vasopresina**", el cual contrarresta la acción de retención de agua de la vasopresina y limita el grado de hiponatremia en el síndrome de hipersecreción "inadecuada" de la hormona antidiurética. Los estudios realizados en ratas han demostrado que la exposición prolongada a las concentraciones elevadas de vasopresina, tarde o temprano dan por resultado una regulación por decremento de la producción de acuaporina 2. Esto permite el incremento súbito del flujo urinario y el descenso de la osmolalidad plasmática pese a la exposición de los túbulos colectores a las concentraciones altas de la hormona, es decir, los escapes individuales de los efectos renales de la vasopresina.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los enfermos con hipersecreción inapropiada de vasopresina se han tratado en forma satisfactoria con demeclociclina, antibiótico que aminora la respuesta renal a la vasopresina.

AGONISTAS Y ANTAGONISTAS SINTÉTICOS

Se han creado péptidos sintéticos con acciones selectivas, los cuales son más activos comparados con la vasopresina natural y la oxitocina, mediante la modificación de los residuos de aminoácidos. Por ejemplo, la vasopresina 1-desamino-8-D-arginina (dDAVP; desmopresina) tiene muy alta actividad antidiurética con escaso efecto vasopresor; por ello, aquélla es útil en el tratamiento de la deficiencia de vasopresina.

CONSERVACIÓN DEL VOLUMEN

El volumen del ECF está determinado sobre todo por la cantidad total de soluto osmóticamente activo en el líquido extracelular. En el capítulo 1 se describe la composición de este último. Dado que los iones de sodio (Na^+) y cloro (Cl^-) son con mucho los solutos osmóticamente activos más abundantes en el líquido extracelular y puesto que los cambios en el Cl^- en gran medida son consecutivos a cambios en el Na^+, la cantidad de iones Na^+ en el ECF es el factor más importante que determina el volumen de este. Por tanto, los mecanismos que controlan el equilibrio de Na^+ son los principales que conservan el volumen del ECF. Sin embargo, también hay un control del volumen por la excreción de agua; un aumento del volumen del ECF inhibe la secreción de vasopresina y viceversa. Los estímulos del volumen se superponen a la regulación osmótica de la secreción de vasopresina. La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona y vasopresina. También produce sed y constriñe los vasos sanguíneos, lo cual ayuda a mantener la presión arterial. Por consiguiente, la angiotensina II desempeña una función importante en la respuesta del organismo a la hipovolemia (fig. 38-5). Además, la hipervolemia del ECF aumenta la secreción del ANP y del péptido natriurético de tipo B (BNP) por el corazón, lo cual produce natriuresis y diuresis.

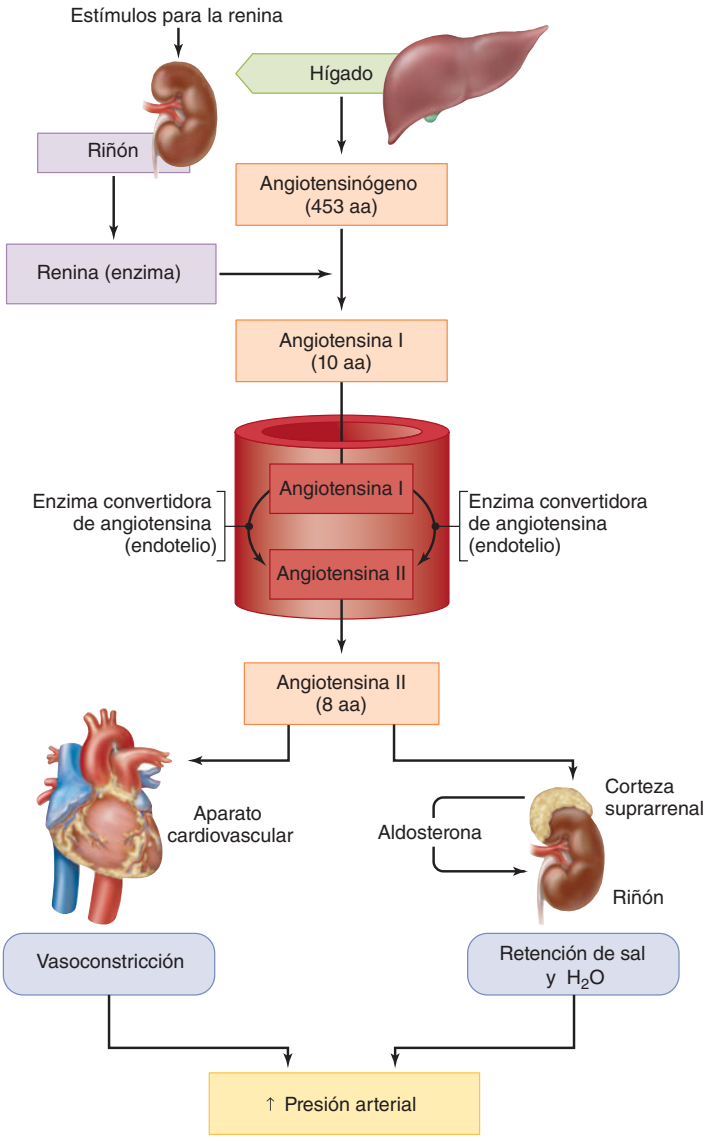


FIGURA 38-5 **Resumen del sistema renina-angiotensina y la estimulación de la secreción de aldosterona por la angiotensina II.** La concentración plasmática de renina es el paso que limita la velocidad en el sistema renina-angiotensina, por tanto, constituye el principal factor determinante de la concentración plasmática de angiotensina II.

En los estados patológicos, la pérdida de agua del cuerpo (**deshidratación**) causa decremento moderado del volumen del ECF, debido a la pérdida de agua de los compartimientos del líquido intracelular y extracelular, pero la pérdida excesiva de Na^+ en las heces (diarrea), la orina (acidosis grave e insuficiencia suprarrenal) o el sudor (postración por el calor) disminuyen de modo notable el volumen del ECF y, tarde o temprano, se desencadena choque. Las compensaciones inmediatas en el estado de choque operan principalmente para mantener el volumen intravascular, pero también afectan el equilibrio del Na^+. En la insuficiencia suprarrenal, la hipovolemia del ECF se debe no solo a la pérdida de Na^+ en la orina, sino a su movimiento hacia las células. Dada la posición clave del sodio en la homeostasis del volumen, no es de sorprender la evolución de más de un mecanismo para controlar la secreción de este ion.

En el capítulo 37 se revisa la filtración y la resorción de Na^+ en los riñones y los efectos de estos procesos sobre la excreción del mismo. Cuando disminuye el volumen del ECF, desciende la presión arterial, se reduce la presión de los capilares glomerulares y, por tanto, hay decremento de la tasa de filtración glomerular (GFR), con reducción de la cantidad de sodio filtrado. La resorción tubular de sodio aumenta, en parte a causa del incremento de la secreción de aldosterona. Tal secreción es controlada en parte por un sistema de retroalimentación en el cual el cambio que inicia la mayor secreción corresponde a una declinación de la presión intravascular media. Se presentan otros cambios en la excreción de Na^+ con demasiada rapidez para deberse únicamente a las modificaciones de la secreción de aldosterona. Por ejemplo, el adoptar la posición de pie desde la posición de decúbito supino incrementa la secreción de aldosterona. Sin embargo, la excreción de Na^+ disminuye a los pocos minutos y este cambio rápido en dicha excreción se presenta en sujetos que han tenido una suprarrenalectomía. Tal vez esto se deba a los cambios hemodinámicos y posiblemente a la disminución de la secreción de ANP.

Los riñones producen tres hormonas: 1,25-dihidroxicolecalciferol (véase cap. 21), renina y eritropoyetina. Los péptidos natriuréticos, sustancias secretadas por el corazón y otros tejidos, aumentan la excreción de sodio por los riñones y una hormona natriurética adicional (uabaína endógena) inhibe la acción del Na, K ATPasa.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

RENINA

La elevación de la presión arterial que produce la inyección de extractos renales se debe a la **renina,** una proteasa ácida secretada por los riñones hacia la circulación sanguínea. Esta enzima ejerce una acción sincrónica con la enzima convertidora de angiotensina (ACE) para formar angiotensina II **(fig. 38-6)**. La renina es una glucoproteína con un peso molecular de 37 326 en el ser humano. La molécula está constituida por dos lóbulos o dominios, entre los cuales el sitio activo de la enzima está situado en una hendidura profunda. Dos residuos de ácido aspártico, uno en la posición 104 y el otro en la 292 (números de residuo de la preprorrenina del ser humano), los cuales están yuxtapuestos en la hendidura y son esenciales para la actividad. Por consiguiente, la renina es una aspartilproteasa.

Al igual que otras hormonas, la renina es sintetizada como una preprohormona de gran tamaño. La **preprorrenina** humana

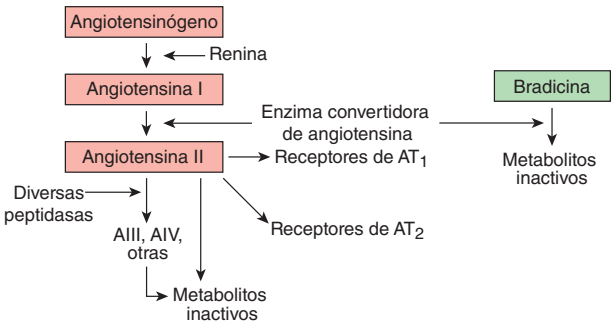


FIGURA 38-6 Formación y metabolismo de las angiotensinas en la circulación sanguínea.

contiene 406 residuos de aminoácidos. La **prorrenina** que permanece después de retirar una secuencia guía de 23 residuos de aminoácidos del amino terminal contiene 383 residuos de aminoácidos y, luego de retirar la prosecuencia del amino terminal de la prorrenina, la **renina** activa posee 340 residuos de aminoácidos. La prorrenina presenta escasa actividad biológica en el mejor de los casos.

Alguna prorrenina es convertida en renina en los riñones y parte es secretada. La prorrenina es secretada por otros órganos, incluidos los ovarios. Después de una nefrectomía, la concentración de prorrenina en la circulación sanguínea suele reducirse solo en grado moderado y de hecho puede elevarse, pero la concentración de renina activa desciende básicamente a cero. Como consecuencia, muy poca prorrenina es convertida en renina en la circulación y la renina activa conforma un producto principal, si no es que exclusivo, de los riñones. La prorrenina se secreta en forma constitutiva, en tanto que la renina activa se forma en los gránulos secretores de las células granulosas en el aparato yuxtaglomerular, mismas células que producen la renina (véase más adelante). La renina activa tiene una semivida en la circulación de 80 min o menos; su única función conocida es desdoblar el decapéptido **angiotensina I** en el extremo amino terminal del **angiotensinógeno** (**sustrato de renina**) **(fig. 38-7)**.

ANGIOTENSINÓGENO

El angiotensinógeno presente en la circulación sanguínea se encuentra en la fracción α_2-globulina del plasma (fig. 38-6). Contiene alrededor de 13% de carbohidratos y está constituido por 453 residuos de aminoácidos. Se sintetiza en el hígado con una secuencia de señal de 32 aminoácidos, la cual es retirada en el retículo endoplásmico. Su concentración sanguínea aumenta con los glucocorticoides, las hormonas tiroideas, los estrógenos, diversas citocinas y el angiotensinógeno II.

ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y ANGIOTENSINA II

La **enzima convertidora de angiotensina** (**ACE**) es una dipeptidilcarboxipeptidasa que desdobla la histidil-leucina de la angiotensina I fisiológicamente inactiva para formar el octapéptido (**angiotensina II**) (fig. 38-7). La misma enzima inactiva la bradicinina (fig. 38-6). El aumento de esta última en los tejidos cuando es inhibida la

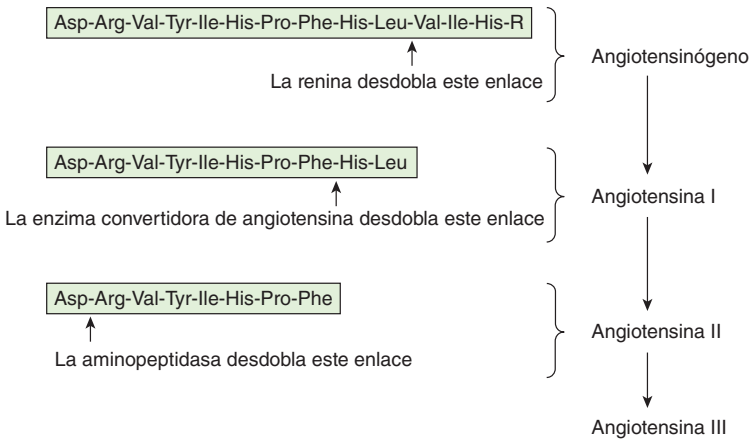


FIGURA 38-7 Estructura del extremo amino terminal del angiotensinógeno y de las angiotensinas I, II y III en seres humanos. R, parte restante de la proteína. Después de eliminar una secuencia guía de 24 aminoácidos, el angiotensinógeno contiene 453 residuos de aminoácido. La estructura de la angiotensina II en los perros, las ratas y muchos otros mamíferos es similar a la de los seres humanos. La angiotensina II bovina y ovina tiene valina (Val) en vez de isoleucina (Ile) en la posición 5. Asp, asparagina; Arg, arginina; Tyr, tirosina; His, histidina; Pro, prolina; Phe, fenilalanina; Leu, leucina.

enzima convertidora de angiotensina, actúa sobre los receptores B_2 para producir tos, la cual constituye un efecto secundario molesto hasta en 20% de los pacientes tratados con inhibidores de la ACE **(recuadro clínico 38-2)**. La mayor parte de dicha enzima que forma angiotensina II en la circulación se halla en las células endoteliales. Gran parte de la conversión se produce conforme la sangre pasa a través de los pulmones, pero también ocurre en muchas otras partes del organismo.

La ACE es una ectoenzima que existe en dos formas: una es **somática** y se encuentra en todo el organismo; la otra es **germinativa** y se ubica solo en células espermatógenas posmeyóticas y espermatozoides (véase cap. 23). Ambas ACE tienen un solo dominio transmembranario y una cola citoplásmica corta. Sin embargo, tal enzima es una proteína de 170-kDa con dos dominios extracelulares homólogos, cada uno de los cuales contiene un sitio activo. La ACE germinativa es una proteína de 90-kDa que solo posee un dominio extracelular y sitio activo. Las dos enzimas son formadas por un solo gen. No obstante, el gen tiene dos diferentes promotores, generadores de dos ácidos ribonucleicos mensajeros (mRNA) distintos. En los ratones machos en los cuales se ha suprimido el gen codificador de la ACE, la presión arterial es más baja de lo normal, pero en las hembras es normal. Además, la fertilidad está reducida en los machos pero no en las hembras.

RECUADRO CLÍNICO 38-2

Manipulación farmacológica del sistema de renina-angiotensina

Hoy en día, es factible inhibir la secreción o los efectos de la renina de diversas maneras. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandina, como la **indometacina** y los fármacos antagonistas de los receptores adrenérgicos β, como el **propranolol,** reducen la renina. El péptido **pepstatina** y los inhibidores de renina recién creados, como el **enalkiren,** impiden que la renina genere angiotensina I. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como **captopril** y **enalapril,** impiden la conversión de angiotensina I en angiotensina II. La **saralasina** y otros análogos diversos de la angiotensina II son inhibidores competitivos de la acción de la angiotensina II tanto en los receptores AT_1 como en los AT_2. El **losartán** (DuP-753) bloquea de modo selectivo los receptores AT_1, en tanto el PD-123177 y otros fármacos diversos bloquean de manera selectiva los receptores AT_2.

METABOLISMO DE LA ANGIOTENSINA II

La angiotensina II se metaboliza con rapidez; su semivida en la circulación sanguínea en el ser humano es de 1 a 2 min. Es metabolizada por diversas peptidasas. Una aminopeptidasa elimina el residuo de ácido aspártico (Asp) del estremo terminal del péptido (fig. 38-7). El heptapéptido resultante tiene actividad fisiológica y, a veces, se denomina **angiotensina III**. La eliminación de un segundo residuo amino terminal del angiotensinógeno III genera el hexapéptido llamado en ocasiones angiotensina IV, el cual quizá tenga alguna actividad. La mayor parte de los demás fragmentos peptídicos formados, si no es que todos, son inactivos. Además, la aminopeptidasa puede actuar sobre la angiotensina I para producir (des-Asp_1) angiotensina I y este compuesto es sensible de convertirse directamente en angiotensina III por la acción de la ACE. La actividad metabolizadora de la angiotensina se encuentra en los eritrocitos y en otros tejidos. Además, la angiotensina II al parecer es retirada de la circulación por algún tipo de mecanismo de atrapamiento en los lechos vasculares de los tejidos diferentes a los pulmones.

La renina suele detectarse por medio de la incubación de la muestra por analizar y la medición inmunoanalítica de la cantidad de angiotensina I que se genera. Esto hace posible cuantificar la **actividad de la renina plasmática** (**PRA**) de la muestra. La deficiencia de angiotensinógeno así como de renina puede causar bajos valores de la actividad de la renina plasmática y para evitar este problema

a menudo se añade angiotensinógeno exógeno, de manera que se mida la **concentración de renina plasmática** (**PRC**) más que la actividad de la renina plasmática. Esta última es normal en individuos en posición de decúbito supino que consumen una cantidad normal de sodio y es de aproximadamente 1 ng de angiotensina I generada por mililitro por hora. La concentración plasmática de angiotensina II en tales sujetos es de cerca de 25 pg/ml (aproximadamente 25 pmol/L).

ACCIONES DE LAS ANGIOTENSINAS

La angiotensina I parece funcionar solo como el precursor de la angiotensina II y no tiene ninguna otra acción registrada.

La angiotensina II produce constricción arteriolar y elevación de las presiones arteriales sistólica y diastólica. Es uno de los vasoconstrictores más poderosos conocidos y muestra una actividad cuatro veces mayor comparada con la de la noradrenalina con base en el peso en individuos normales. Sin embargo, su efecto presor está reducido en sujetos hiponatriémicos y en cirróticos, así como en pacientes con otras enfermedades. En estos trastornos, aumenta la angiotensina II en la circulación sanguínea y esto regula por decremento los receptores de angiotensina en el músculo liso vascular. Como consecuencia, hay menor respuesta a la angiotensina II inyectada.

La angiotensina II también tiene una acción directa sobre la corteza suprarrenal para aumentar la secreción de aldosterona y el sistema renina-angiotensina es un regulador primordial de dicha secreción. Algunas de las acciones adicionales de la angiotensina II comprenden facilitar la liberación de noradrenalina por un efecto directo sobre las neuronas simpáticas posganglionares: la contracción de las células del mesangio con una disminución subsiguiente del filtrado glomerular (véase cap. 37) y una actividad directa sobre los túbulos renales para elevar la reabsorción de Na^+.

Asimismo, la angiotensina II actúa sobre el cerebro al disminuir la sensibilidad del barorreflejo, lo cual potencia el efecto vasopresor de la angiotensina II. Además, actúa sobre el cerebro al incrementar la ingestión de agua y aumentar la secreción de vasopresina y hormona adrenocorticotrópica. Aquélla no penetra la barrera hematoencefálica, pero desencadena estas respuestas por su acción sobre los órganos circunventriculares, cuatro estructuras cerebrales pequeñas que quedan fuera de la barrera hematoencefálica (véase cap. 33). Una de estas estructuras, el área postrema, interviene principalmente en la potenciación presora, en tanto dos de las otras, el órgano del subtrígono (SFO) y el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT) intervienen en un aumento de la ingestión de agua (efecto dipsógeno). Se desconoce cuáles son los órganos circunventriculares que intervienen en los aumentos de la secreción de vasopresina y adrenocorticotropina.

La angiotensina III ([des-Asp_1] angiotensina II) tiene aproximadamente 40% de la actividad presora de la angiotensina II, pero 100% de la actividad estimulante de la aldosterona. Se ha señalado que la angiotensina III es el péptido natural estimulante de aldosterona, en tanto la angiotensina II corresponde al péptido regulador de la presión arterial. Sin embargo, al parecer esto no es así y más bien la angiotensina III es simplemente un producto de desintegración con alguna actividad biológica. Lo mismo es aplicable probablemente a la angiotensina IV, aunque algunos investigadores han sostenido que ésta genera efectos singulares en el cerebro.

SISTEMAS RENINA-ANGIOTENSINA DE LOS TEJIDOS

Además del sistema que produce angiotensina II en la circulación, muchos tejidos diferentes contienen sistemas renina-angiotensina independientes que generan angiotensina II, al parecer para uso local. Los componente del sistema renina-angiotensina se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos y en el útero, la placenta y las membranas fetales. El líquido amniótico posee una elevada concentración de prorrenina. Además, los sistemas renina-angiotensina de los tejidos, o por lo menos varios componentes del sistema renina-angiotensina, se encuentran en ojos, porción exocrina del páncreas, corazón, tejido adiposo, corteza suprarrenal, testículo, ovario, lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis, glándula pineal y cerebro. La renina hística contribuye en muy escaso grado a la posa de renina en la circulación sanguínea, dado que la actividad de la renina plasmática desciende a concentraciones no detectables después de extirpar los riñones. No se han esclarecido las funciones de estos sistemas renina-angiotensina de los tejidos, aunque se están acumulando pruebas indicativas de que la angiotensina II es un factor de crecimiento importante en el corazón y en los vasos sanguíneos. Los inhibidores de la ACE o los antagonistas de los receptores de AT_1 son hoy en día el tratamiento de elección para la insuficiencia cardiaca y parte de su utilidad quizá se deba a que inhiben los efectos de la angiotensina II sobre el crecimiento.

RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

Existen por lo menos dos clases de receptores de angiotensina II. Los receptores AT_1 son receptores sinuosos acoplados por una proteína G (G_q) a la fosfolipasa C y la angiotensina II aumenta la concentración de iones Ca^{2+} libres en el citosol. También activa múltiples tirosincinasas. En el músculo liso vascular, los receptores de AT_1 se asocian a cavéolas (véase cap. 2) y la angiotensina II aumenta la producción de la caveolina 1, una de las tres isoformas de la proteína que es característica de las cavéolas. En los roedores, dos subtipos de AT_1 diferentes pero íntimamente relacionados, los AT_{1A} y los AT_{1B}, son codificados por dos genes diferentes. El subtipo AT_{1A} se encuentra en las paredes de los vasos sanguíneos, el cerebro y muchos otros órganos. Sirve de mediador de la mayor parte de los efectos conocidos de la angiotensina II. El subtipo AT_{1B} se encuentra en la adenohipófisis y la corteza suprarrenal. En el ser humano, un gen de receptor de AT_1 se halla en el cromosoma 3. Puede haber un segundo tipo de AT_1 pero todavía no se ha dilucidado si existen diferentes subtipos de AT_{1A} y AT_{1B}.

También hay receptores de AT_2, que son codificados en el ser humano por un gen presente en el cromosoma X. Al igual que los receptores de AT_1, aquéllos tienen siete dominios transmembranarios, pero sus acciones son diferentes. Llevan a cabo su actividad a través de una proteína G al activar diversas fosfatasas, las cuales a su vez antagonizan los efectos sobre el crecimiento y abren los conductos para el ion K^+. Además, la activación del receptor de AT_2 aumenta la producción de óxido nítrico y, por tanto, incrementa la de 3,5-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). No se han establecido las consecuencias fisiológicas globales de los efectos de estos segundos mensajeros. Los receptores de AT_2 son más abundantes en los tejidos fetales y neonatales, pero persisten en el cerebro y en otros órganos en los adultos.

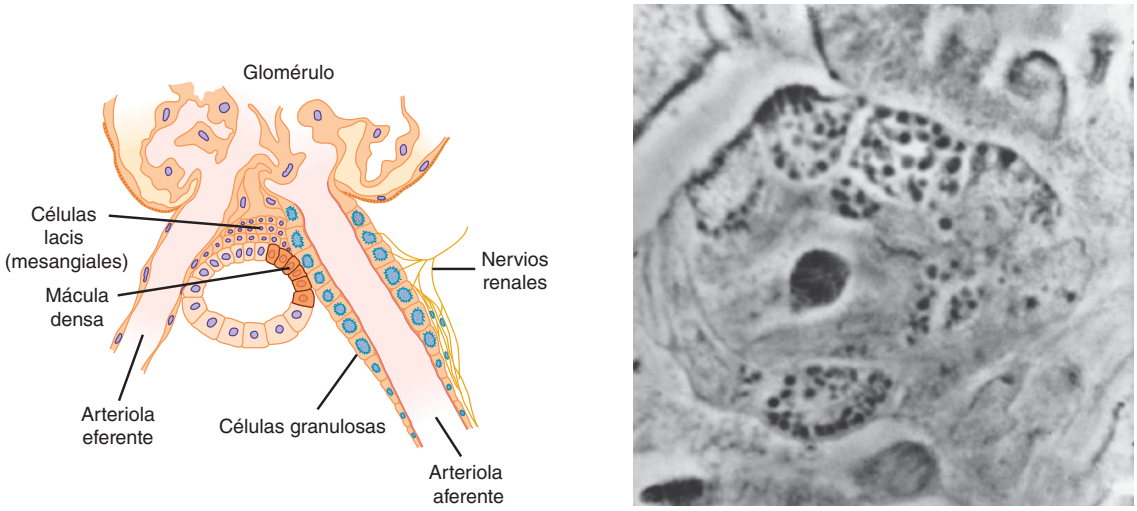


FIGURA 38-8 **Izquierda: esquema del glomérulo que muestra el aparato yuxtaglomerular. Derecha:** microfotografía de contraste de fase de la arteriola aferente en una preparación del riñón de un ratón desecada, congelada y sin teñirse. Obsérvese el eritrocito en la luz de la arteriola y las células yuxtaglomerulares granuladas en la pared. (Cortesía de C Peil.)

Los receptores de AT_1 en las arteriolas y en la corteza suprarrenal son regulados por mecanismos opuestos: un exceso de angiotensina II controla por decremento los receptores vasculares, pero regula por incremento los receptores corticosuprarrenales, volviendo más sensible la glándula al efecto estimulador de la aldosterona del péptido.

APARATO YUXTAGLOMERULAR

La renina presente en los extractos renales y en la circulación sanguínea es producida por las **células yuxtaglomerulares (células JG).** Estas células epiteloides están situadas en la media de las arteriolas aferentes en el punto donde entran en los glomérulos **(fig. 38-8)**. Se ha demostrado que los gránulos secretores recubiertos de membrana hallados en ellas contienen renina. La renina también se encuentra en las **células lacis (mesangiales)** agranulares que están situadas en la unión entre las arteriolas aferentes y las eferentes, pero se desconoce su importancia en esta ubicación.

En el punto donde la arteriola aferente entra en el glomérulo y la arteriola eferente sale del mismo, el túbulo de la nefrona toca las arteriolas del glomérulo del cual se originó. En este lugar, que delimita el inicio del túbulo contorneado distal, existe una región modificada de epitelio tubular denominada la **mácula densa** (fig. 38-8). Esta última se encuentra muy cerca de las células yuxtaglomerulares. El **aparato yuxtaglomerular** está formado por la mácula densa y las células yuxtaglomerulares y mesangiales.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE RENINA

Diversos factores regulan la secreción de renina **(cuadro 38-2)** y su tasa de secreción en un determinado momento depende de la actividad conjunta de tales factores. Uno de ellos corresponde a un mecanismo barorreceptor intrarrenal, el cual hace que disminuya la secreción de renina cuando aumenta la presión arterial al nivel de la célula yuxtaglomerular y se incrementa cuando desciende la presión arterial a este nivel. Otro sensor regulador de la renina se encuentra en la mácula densa. La secreción de renina es inversamente proporcional a la cantidad de Na^+ y Cl^- que entra en los túbulos renales distales desde el asa de Henle. Supuestamente estos electrólitos ingresan a las células de la mácula densa a través de los transportadores de Na–K–$2Cl^-$ en sus membranas apicales y el incremento de alguna manera desencadena una señal que reduce la secreción de renina en las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferentes adyacentes. Un posible mediador es el óxido nítrico, pero aún no se ha establecido la identidad de la señal. La secreción de renina también varía en proporción inversa a la concentración plasmática de iones K^+, pero el efecto de estos al parecer es mediado por los cambios que propician la liberación de Na^+ y Cl^- hacia la mácula densa.

La angiotensina II inhibe, mediante retroalimentación, la secreción de renina por una acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. Asimismo, la vasopresina impide la secreción de renina *in vitro* e *in vivo*, aunque existe cierto debate con respecto a si su efecto *in vivo* es directo o indirecto.

CUADRO 38-2 **Factores que afectan la secreción de renina**

Estimuladores
Aumento de la actividad simpática a través de los nervios renales
Incremento de las catecolaminas de la circulación sanguínea
Prostaglandinas
Inhibidores
Aumento de la reabsorción de sodio y cloruro a través de la mácula densa
Aumento de la presión arteriolar aferente
Angiotensina II
Vasopresina

CUADRO 38-3 Trastornos que aumentan la secreción de renina

Agotamiento de sodio
Diuréticos
Hipotensión
Hemorragia
Postura erguida
Desidratación
Insuficiencia cardiaca
Cirrosis
Constricción de la arteria renal o de la aorta
Diversos estímulos psicológicos

Por último, la mayor actividad del sistema nervioso simpático incrementa la secreción de renina. El aumento es mediado por una elevación de las catecolaminas en la circulación sanguínea y por la noradrenalina secretada por los nervios simpáticos renales posganglionares. Las catecolaminas tienen una acción principal sobre los receptores adrenérgicos β_1 en las células yuxtaglomerulares y la liberación de renina es mediana por un incremento en el cAMP intracelular.

En el cuadro 38-3 se enumeran los principales trastornos que aumentan la secreción de renina en el ser humano. Casi todos los trastornos listados reducen la presión venosa central, lo cual desencadena un incremento de la actividad simpática y algunos también disminuyen la presión arteriolar (recuadro clínico 38-3). La constricción de la arteria renal y la aorta proximal hacia las arterias renales origina un decremento de la presión arteriolar renal.

RECUADRO CLÍNICO 38-3

Importancia de la renina en la hipertensión clínica

La constricción de una arteria renal propicia un incremento rápido de la secreción de renina y la aparición de una hipertensión sostenida (**hipertensión renal** o **de Goldblatt**). La extirpación del riñón isquémico o la constricción arterial cura la hipertensión si esta no ha persistido por demasiado tiempo. En general, la hipertensión originada por la constricción de una arteria renal con el otro riñón intacto (hipertensión de una pinza, hipertensión birrenal de Goldblatt) conlleva mayor cantidad de renina en la circulación sanguínea. La contraparte clínica de este trastorno es la **hipertensión renal** a causa de la estenosis ateromatosa de una arteria renal u otras alteraciones de la circulación renal. Sin embargo, la actividad de la renina plasmática suele ser normal en la hipertensión de Goldblatt de una pinza en un riñón. No se ha esclarecido el origen de la hipertensión en esta situación. Sin embargo, muchos pacientes con hipertensión responden al tratamiento con inhibidores de la ACE o losartán aun cuando su circulación renal parezca normal y tengan actividad de renina plasmática normal o incluso baja.

Los estímulos psicológicos aumentan la actividad de los nervios renales.

HORMONAS CARDIACAS Y OTROS FACTORES NATRIURÉTICOS

ESTRUCTURA

Por algún tiempo se ha propuesto la existencia de diversas **hormonas natriuréticas.** Dos de estas son secretadas por el corazón. Las células musculares de las aurículas y, en menor grado, las de los ventrículos contienen gránulos secretores (fig. 38-9). Estos últimos incrementan su número cuando aumenta la ingestión de cloruro de sodio (NaCl) y se expande el ECF, y los extractos de tejido auricular causan natriuresis.

La primera hormona natriurética aislada del corazón fue el **péptido natriurético auricular** (**ANP**), un polipéptido que es un anillo característico de 17 aminoácidos formado por un enlace de disulfuro entre dos cisteínas. La forma circulante de este polipéptido tiene 28 residuos de aminoácidos. Se forma a partir de una gran molécula precursora que contiene 151 residuos de aminoácido, entre ellos un péptido de señal de 24 aminoácidos. El péptido natriurético auricular fue aislado ulteriormente en otros tejidos, como el cerebral, donde se ha detectado en dos presentaciones que son más pequeñas que el péptido natriurético auricular presente en la circulación. Se aisló un segundo polipéptido natriurético del cerebro porcino y se denominó **péptido natriurético cerebral** (**BNP**, también conocido como **péptido natriurético de tipo B**). Asimismo, este se halla en el cerebro humano, pero en mayor cantidad en el corazón humano, incluidos los ventrículos. La forma de esta hormona presente en la circulación sanguínea contiene 32 residuos de aminoácidos. Posee el mismo anillo de 17 miembros que el ANP, aunque algunos de los residuos de aminoácido del anillo son diferentes. Un tercer miembro de esta familia ha sido denominado **péptido natriurético tipo C** (**CNP**) por cuanto fue el tercero de la secuencia en aislarse. Contiene 22 residuos de aminoácidos (fig. 38-11) y también hay una forma de 53 aminoácidos de mayor peso molecular. El péptido natriurético tipo C se halla en cerebro, hipófisis, riñones y células endoteliales vasculares.

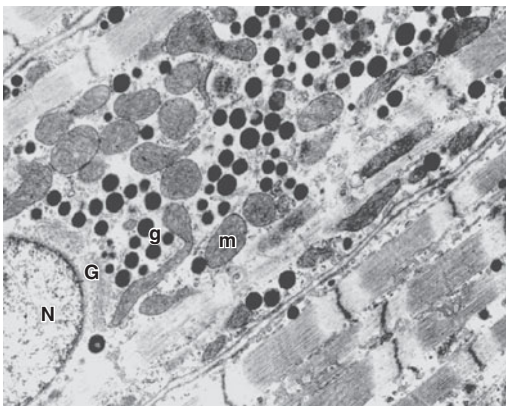


FIGURA 38-9 Gránulos de ANP (g) interpuestos entre las mitocondrias (m) en la célula muscular de la aurícula de rata. G, Complejo de Golgi; N, núcleo. Los gránulos en las células auriculares de seres humanos son similares (× 17 640). (Cortesía de M Cantin.)

Sin embargo, hay muy poca cantidad en el corazón y en la circulación sanguínea y al parecer es sobre todo un mediador paracrino.

ACCIONES

El péptido natriurético auricular y el péptido natriurético tipo cerebral presentes en la circulación sanguínea actúan en los riñones al aumentar la excreción de Na^+ y el péptido natriurético tipo C inyectado tiene un efecto similar. Al parecer originan este efecto al dilatar las arteriolas aferentes con relajación de las células del mesangio. Estas dos acciones incrementan la filtración glomerular (véase cap. 37). Además, actúan en los túbulos renales para inhibir la resorción de sodio (véase cap. 37). Otras acciones consisten en un incremento de la permeabilidad capilar, lo cual origina extravasación de líquido y una declinación de la presión arterial. Además, relajan el músculo liso vascular de las arteriolas y las vénulas. El péptido natriurético tipo C tiene un mayor efecto dilatador sobre las venas que el péptido natriurético auricular y el péptido natriurético tipo cerebral. Estos péptidos también impiden la secreción de renina y contrarrestan las acciones vasopresoras de las catecolaminas y la angiotensina II.

En el cerebro, el péptido natriurético auricular está presente en las neuronas y una vía neural que contiene péptido natriurético auricular se proyecta desde la porción anteromedial del hipotálamo hasta las zonas de la parte baja del tronco del encéfalo que intervienen en la regulación neural del aparato cardiovascular. En términos generales, los efectos de ANP en el encéfalo son contrarios a los que ocasiona la angiotensina II, y al parecer intervienen los circuitos nerviosos que contienen ANP para antagonizar los efectos de la vasopresina y la angiotensina II y con ello inducir la natriuresis.

RECEPTORES DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO

Se han aislado y caracterizado tres diferentes receptores de péptido natriurético (NPR). Los receptores de péptidos natriuréticos A (NPR-A) y B (NPR-B) están distribuidos en la membrana celular y muestran dominios citoplásmicos que son guanililciclasas. El péptido natriurético auricular tiene la máxima afinidad por el receptor de péptido natriurético A, en tanto el péptido natriurético tipo C tiene la máxima afinidad por el receptor de péptido natriurético B. El tercer receptor, el receptor de péptido natriurético-C, une los tres péptidos natriuréticos pero tiene un dominio citoplásmico muy truncado. Algunas pruebas indican que ejerce su acción a través de las proteínas C, al activar la fosfolipasa C e inhibir la adenilciclasa. Sin embargo, también se ha planteado que este receptor no desencadena ningún cambio intracelular y que más bien es un **receptor depurador** que elimina los péptidos natriuréticos de la circulación sanguínea y que los libera más tarde, ayudando a mantener una concentración sanguínea constante de las hormonas.

SECRECIÓN Y METABOLISMO

La concentración de péptido natriurético auricular en el plasma es de casi 5 fmol/ml en el ser humano normal que ingiere cantidades moderadas de cloruro de sodio. La secreción de ANP aumenta cuando se incrementa el volumen del ECF mediante la infusión de solución salina isotónica y cuando se distienden las aurículas. La secreción de péptido natriurético tipo cerebral aumenta si se distienden los ventrículos. La secreción de péptido natriurético auricular también se incrementa con la inmersión en agua hasta el cuello (**fig. 38-10**), un procedimiento que contrarresta el efecto de la gravedad sobre la circulación y aumenta la presión venosa central y, por consiguiente, la auricular. Obsérvese que la inmersión asimismo disminuye la secreción de renina y aldosterona. Por lo contrario, un decremento leve pero conmensurable del péptido natriurético auricular plasmático se presenta en concomitancia con una reducción de la presión venosa central al adoptar la posición de pie desde una posición de decúbito supino. Por tanto, parece claro que las aurículas responden directamente a la distensión *in vivo* y que la tasa de secreción de péptido natriurético auricular es proporcional al grado en el cual las aurículas son distendidas por incrementos de la presión venosa central. Asimismo, la secreción de péptido natriurético tipo cerebral es proporcional al grado de distensión de los ventrículos. Las concentraciones plasmáticas de las dos hormonas están elevadas en la insuficiencia cardiaca congestiva y su valoración cada vez se utiliza más en el diagnóstico de este trastorno.

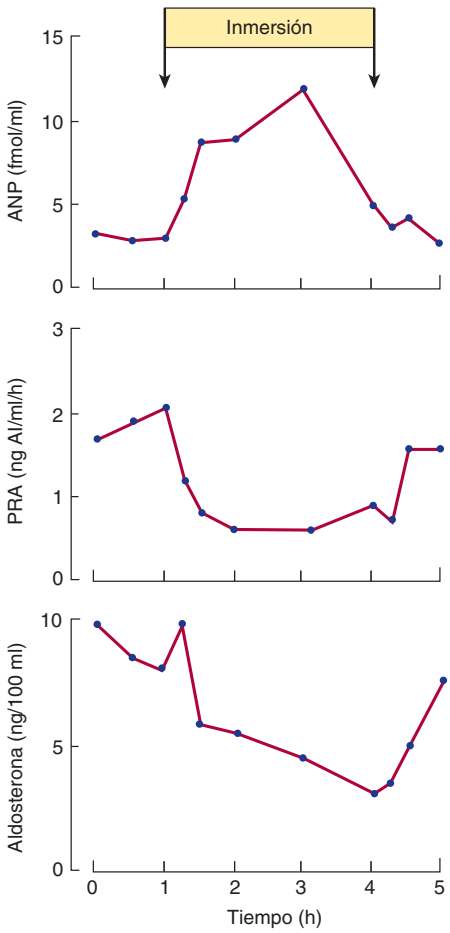


FIGURA 38-10 Efecto de la inmersión en agua hasta el cuello durante 3 h sobre las concentraciones plasmáticas del ANP, PRA y la aldosterona. (Reproducido con autorización de Epstein M, *et al.*: Increases in circulating atrial natriuretic factor during immersion-induced central hypervolaemia in normal humans. J Hipertension Suppl 1986 June;4(2):S93-S99).

El péptido natriurético auricular presente en la circulación tiene una semivida breve. Es metabolizado por la endopeptidasa neutral (NEP), la cual es inhibida por el tiorfano. Por tanto, la administración de este último aumenta el péptido natriurético auricular de la circulación sanguínea.

FACTOR INHIBIDOR DE LA Na-K ATPasa

Otro factor natriurético se encuentra en la sangre. Genera natriuresis al inhibir la Na-K ATPasa y aumenta en vez de disminuir la presión arterial. Las pruebas actuales indican que quizá sea el esteroide digitálico **uabaína** y que tal vez proviene de las glándulas suprarrenales. Sin embargo, aún se desconoce su importancia fisiológica.

CONSERVACIÓN DE LA COMPOSICIÓN IÓNICA ESPECÍFICA

Se conocen mecanismos reguladores especiales que conservan las concentraciones de determinados iones específicos en el líquido extracelular, lo mismo que las cifras de glucosa y otras sustancias no ionizadas importantes para el metabolismo (véase cap. 1). La retroalimentación del calcio sobre las glándulas parótidas y las células secretoras de calcitonina para ajustar su secreción mantienen las concentraciones de calcio ionizado en el líquido extracelular (véase cap. 21). La concentración de iones de magnesio (Mg^{2+}) está sujeta a una regulación rigurosa, pero no se han dilucidado bien los mecanismos que controlan el metabolismo de tal elemento.

Los mecanismos que controlan el contenido de Na^+ y K^+ son parte del fenómeno que determina el volumen y la tonicidad del líquido extracelular y ya se mencionaron antes. Las concentraciones de estos iones también dependen de la cifra de hidrogeniones y el pH es uno de los principales factores que afecta la composición aniónica del líquido extracelular. Esto se analiza en el capítulo 39.

ERITROPOYETINA

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Cuando una persona sangra o presenta hipoxia, aumenta la síntesis de hemoglobina, así como la producción y la liberación de eritrocitos por la médula ósea (**eritropoyesis**) (véase cap. 31). Por lo contrario, cuando el volumen globular se incrementa por encima de lo normal a causa de alguna transfusión, disminuye la actividad eritropoyética de la médula ósea. Estos ajustes son desencadenados por cambios en la concentración de **eritropoyetina** en la circulación sanguínea, una glucoproteína que contiene 165 residuos de aminoácido y cuatro cadenas de oligosacáridos, las cuales son necesarias para su actividad *in vivo*. Sus valores sanguíneos aumentan mucho en caso de anemia (**fig. 38-11**).

La eritropoyetina incrementa el número de células precursoras afectadas sensibles a la eritropoyetina en la médula ósea que son convertidas en los precursores de los hematíes y después en eritrocitos maduros (véase cap. 31). El receptor de eritropoyetina es una proteína lineal con un dominio transmembranario simple, el cual es un miembro de la superfamilia de los receptores de citocinas (véase cap. 3). El receptor tiene actividad de tirosincinasa y activa una cascada de serincinasas y treonincinasas, lo cual impide la apoptosis de los eritrocitos, así como un mayor crecimiento y desarrollo.

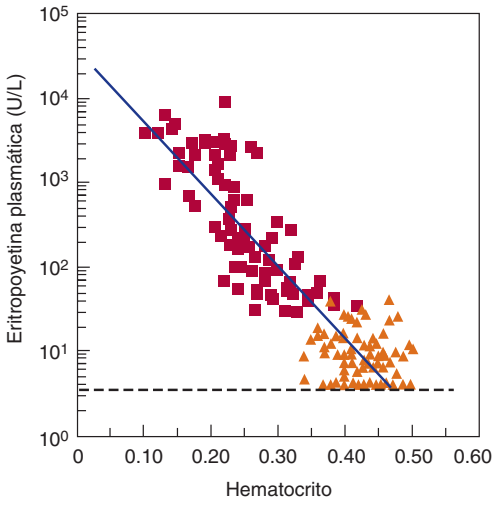


FIGURA 38-11 Concentraciones plasmáticas de eritropoyetina en donadores de sangre normales (triángulos) y en pacientes con diversas modalidades de anemia (cuadros). (Reproducido con autorización de Erslev AJ: Erythropoietin. N Engl J Med 1991; May9;324(19):1339-1344.)

El principal sitio de inactivación de la eritropoyetina es el hígado y la hormona presenta una semivida en la circulación sanguínea de casi 5 h. Sin embargo, el aumento de los eritrocitos de la circulación que desencadena tarda dos a tres días en aparecer, ya que la maduración del hematíe es un proceso relativamente lento. La pérdida de una porción incluso pequeña de los residuos de ácido siálico en las fracciones de carbohidratos que forman parte de la molécula de eritropoyetina, abrevia su semivida a 5 min, volviéndola ineficaz desde el punto de vista biológico.

ORÍGENES

En adultos, casi 85% de la eritropoyetina surge de los riñones y 15% del hígado. Estos dos órganos contienen el mRNA para la eritropoyetina. Esta última también puede extraerse del bazo y de las glándulas salivales, pero estos tejidos no contienen el mRNA y, por consiguiente, no parecen sintetizar la hormona. Cuando se reduce la masa renal en los adultos por alguna nefropatía o una nefrectomía, el hígado no puede compensar y sobreviene anemia.

La eritropoyetina es generada por las células intersticiales en el lecho de los capilares peritubulares de los riñones y por los hepatocitos perivenosos. También se elabora en el cerebro, donde ejerce un efecto protector contra la lesión excitotóxica desencadenada por la hipoxia; así como en el útero y en los oviductos, donde es inducida por estrógeno y parece mediar la angiogénesis dependiente de estrógeno.

Se ha clonado el gen que codifica esta hormona y se cuenta con eritropoyetina recombinante producida en células animales para utilizarse clínicamente como epoyetina α. La eritropoyetina recombinante es útil en el tratamiento de la anemia vinculada con insuficiencia renal; 90% de los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal que se encuentran en diálisis, tienen anemia como consecuencia de la deficiencia de eritropoyetina. Esta hormona también se utiliza para estimular la producción de eritrocitos en los individuos

que están almacenando un suministro de su propia sangre en preparación para transfusiones autólogas durante operaciones quirúrgicas electivas (véase cap. 31).

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN

El estímulo habitual para la secreción de la eritropoyetina es la hipoxia, pero la secreción de la hormona puede ser estimulada para las sales de cobalto y los andrógenos. Pruebas recientes señalan que el sensor de oxígeno (O_2) que regula la secreción de eritropoyetina en riñones e hígado es una proteína, que en la forma desoxi, estimula y, en la forma oxi, inhibe la transcripción del gen de la eritropoyetina para constituir mRNA de la eritropoyetina. La secreción de esta es facilitada por la alcalosis que sobreviene a grandes alturas. Del mismo modo que la secreción de renina, la de eritropoyetina es facilitada por las catecolaminas a través de un mecanismo adrenérgico β, aunque el sistema renina-angiotensina es totalmente diferente al sistema de la eritropoyetina.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- La osmolalidad total del cuerpo es directamente proporcional al sodio corporal total más el potasio corporal total divididos por el agua corporal total. Se generan cambios en la osmolalidad de los líquidos corporales cuando hay una desproporción entre la cantidad de estos electrólitos y el volumen de agua perdido o ingerido del organismo.
- El principal efecto fisiológico de la vasopresina es la retención de agua por el riñón al aumentar la permeabilidad de los túbulos colectores del riñón al agua. Se absorbe agua de la orina, la orina se concentra y su volumen disminuye.
- La vasopresina se almacena en la neurohipófisis y se libera hacia el torrente circulatorio en respuesta a la estimulación de los osmorreceptores o los barorreceptores. Los aumentos de la secreción ocurren cuando se modifica la osmolalidad en un mínimo de 1%, conservando así la osmolalidad del plasma muy cerca de los 285 mosm/L.
- La cantidad de sodio en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es el factor más importante que determina el volumen del líquido extracelular; los mecanismos que controlan el equilibrio del sodio constituyen los principales mecanismos para conservar el volumen del líquido extracelular. El mecanismo regulador más importante del equilibrio del sodio es el sistema renina-angiotensina, un sistema hormonal que controla la presión arterial.
- Los riñones secretan la enzima renina y la acción de esta aunada a la de la enzima convertidora de angiotensina forma la angiotensina II. Esta última posee actividad directa sobre la corteza suprarrenal para aumentar la secreción de aldosterona, la cual incrementa la retención del sodio de la orina por la acción sobre el túbulo colector renal.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. La deshidratación aumenta la concentración plasmática de todas las siguientes hormonas, *excepto*:
   A. vasopresina
   B. angiotensina II
   C. aldosterona
   D. noradrenalina
   E. péptido natriurético auricular.
2. En un paciente deshidratado, el agua corporal debería restituirse mediante la infusión intravenosa de:
   A. agua destilada
   B. solución de cloruro de sodio al 0.9%
   C. solución de glucosa al 5%
   D. albúmina hiperoncótica
   E. solución de glucosa al 10%.
3. La renina es secretada por:
   A. las células de la mácula densa
   B. las células de los túbulos proximales
   C. las células de los túbulos distales
   D. células granulosas en el aparato yuxtaglomerular
   E. las células del lecho capilar peritubular.
4. La eritropoyetina es secretada por:
   A. las células de la mácula densa
   B. las células de los túbulos proximales
   C. las células de los túbulos distales
   D. células granulosas en el aparato yuxtaglomerular
   E. las células del lecho capilar peritubular.
5. Cuando una mujer ha seguido una dieta baja en sodio durante ocho días y recibe una inyección intravenosa de captopril, un fármaco inhibidor de la ACE: ¿cuál de los siguientes resultados cabría esperar?
   A. Su presión arterial aumentará debido a que descendería su gasto cardiaco
   B. Su presión arterial se elevará porque disminuiría su resistencia periférica
   C. Su presión arterial descendiera debido a la reducción del gasto cardiaco
   D. Su presión arterial descendiera debido a que disminuiría su resistencia periférica
   E. La actividad de la renina plasmática descendiera a causa del aumento de la concentración de angiotensina I en la circulación sanguínea.
6. ¿Cuál de los siguientes *no* cabría esperar que aumentase la secreción de renina?
   A. Suministro de un antagonista de la ACE
   B. Uso de un antagonista de los receptores de AT_1
   C. Administración de un antagonista de los receptores adrenérgicos β
   D. Constricción de la aorta entre el tronco celiaco y las arterias renales
   E. Utilización de un fármaco que reduzca el volumen del ECF.
7. ¿Cuál de los siguientes tendría *menos* probabilidades de contribuir a los efectos útiles de los inhibidores de la ACE en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca?
   A. Vasodilatación
   B. Disminución del crecimiento cardiaco
   C. Reducción de la poscarga cardiaca
   D. Aumento de la actividad de la renina plasmática
   E. Disminución de la aldosterona plasmática.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Adrogue HJ, Madias NE: Hypernatremia. N Engl J Med 2000;342:1493.
Adrogue HJ, Madias NE: Hyponatremia. N Engl J Med 2000;342:1581.
Luft FC. Mendelian forms of human hypertension and mechanisms of disease. Clin Med Res 2003;1:291.

Morel F: Sites of hormone action in the mammalian nephron. Am J Physiol 1981;240:F159.
McKinley MS, Johnson AK: The physiologic regulation of thirst and fluid intake. News Physiol Sci 2004;19:1.
Robinson AG, Verbalis JG: Diabetes insipidus. Curr Ther Endocrinol Metab 1997;6:1.
Verkman AS: Mammalian aquaporins: Diverse physiological roles and potential clinical significance. Expert Rev Mol Med 2008;10:13.
Zeidel ML: Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. Am J Physiol 1993;265:F159.

CAPÍTULO 39

Acidificación de la orina y excreción de bicarbonato

OBJETIVOS

Después de revisar este capítulo, el lector será capaz de:

- Describir los procesos que intervienen en la secreción de hidrogeniones (H^+) hacia los túbulos y la importancia de estos procesos en la regulación del equilibrio acidobásico.
- Definir la alcalosis y la acidosis, así como mencionar la media normal y el intervalo de las concentraciones de hidrogeniones en la sangre (en mEq/L y pH) que son compatibles con un estado saludable.
- Enumerar los amortiguadores principales presentes en sangre, líquido intersticial y líquido intracelular y describir mediante la ecuación de Henderson-Hasselbalch, lo que caracteriza al sistema amortiguador de bicarbonato.
- Describir los cambios del análisis bioquímico de la sangre que se presentan durante la aparición de acidosis metabólica y alcalosis metabólica, así como las compensaciones respiratorias y renales de estos trastornos.
- Caracterizar los cambios del análisis bioquímico de la sangre que se presentan durante la aparición de acidosis y alcalosis respiratorias, y la compensación renal de estos trastornos.

INTRODUCCIÓN

Los riñones desempeñan una función clave en el mantenimiento del equilibrio acidobásico; para ello deben excretar ácido en la cantidad equivalente a la cantidad de ácidos no volátiles que se producen en el organismo. La producción de ácidos no volátiles varía con el tipo de alimentación, el metabolismo y las enfermedades. Los riñones también deben filtrar y reabsorber bicarbonato del plasma y de esta manera evitar la pérdida del mismo en la orina. Los dos procesos tienen una relación fisiológica dada la capacidad de la nefrona para secretar iones de H^+ hacia el filtrado.

SECRECIÓN RENAL DE H^+

Las células de los túbulos proximales y distales, al igual que las de las glándulas gástricas (véase cap. 25) secretan iones de hidrógeno. La secreción de hidrógeno también ocurre en los conductos colectores. El transporte que interviene en la secreción de H^+ en los túbulos proximales es el intercambiador de Na-H (principalmente NHE_3) **(fig. 39-1)**. Este es un ejemplo de transporte activo secundario; el Na^+ es desplazado desde el interior de la célula al intersticio por la Na, K ATPasa presente en la membrana basolateral, que mantiene en bajas concentraciones el Na^+ intracelular, estableciendo así el impulso para que el Na^+ entre en la célula, por medio del intercambiador de Na-H, desde la luz de los túbulos. El intercambiador de Na-H secreta H^+ hacia la luz como intercambio por Na^+.

Los iones H^+ secretados se combinan con el HCO_3^- filtrado para dar origen a H_2CO_3; en presencia de **anhidrasa carbónica** en la membrana apical del túbulo proximal se forma H_2O y CO_2 a partir del H_2CO_3. La membrana apical de las células epiteliales que recubren el túbulo contorneado proximal es permeable al CO_2 y H_2O y penetra en el túbulo con rapidez. Ochenta por ciento de la carga de HCO_3^- filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal.

En el interior de las células, la anhidrasa carbónica, que está presente en este sitio, puede catalizar la formación de H_2CO_3 a partir de CO_2 y H_2O. El H_2CO_3 se disocia en iones H^+ y HCO_3^-; los iones H^+ se eliminan a través de la luz tubular, como se mencionó antes y el HCO_3^- que se formó sufre difusión hacia el líquido intersticial. En consecuencia, por cada hidrogenión (H^+) secretado, entran al líquido intersticial un ion de sodio (Na^+) y uno de bicarbonato

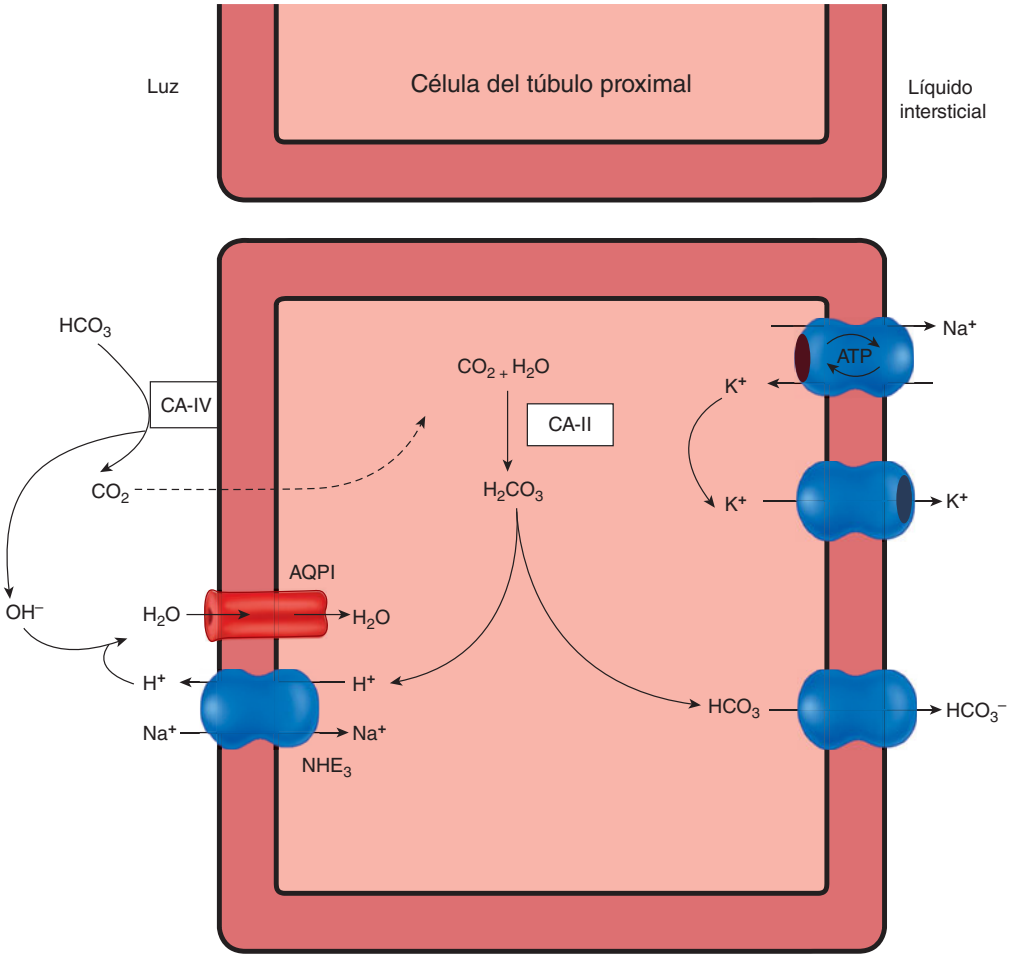


FIGURA 39-1 Secreción de ácido y reabsorción de bicarbonato filtrado por células tubulares proximales en el riñón. El hidrogenión se transporta en la luz tubular por NHE_3 en intercambio por iones de sodio. El transporte activo por ATPasa de Na, K se indica por las flechas. Las flechas con trazo discontinuo indican difusión.

(HCO_3^-). La anhidrasa carbónica cataliza la formación de H_2CO_3, por lo que los fármacos que la inhiben deprimen tanto la secreción de ácido por los túbulos proximales como las reacciones que dependen de la misma.

Algunas pruebas indican que el hidrogenión es secretado en los túbulos proximales por otros tipos de transportadores, pero los indicios de estos transportadores adicionales son polémicos y, en cualquier caso, su contribución es pequeña en comparación con el mecanismo de intercambio de sodio-hidrógeno. Esto contrasta con lo que ocurre en los túbulos distales y en los túbulos colectores, donde la secreción de hidrogeniones es relativamente independiente del sodio en la luz tubular. En esta porción del túbulo, la mayor parte del hidrogenión es secretada por una bomba de protones impulsada por trifosfato de adenosina (ATP). La aldosterona actúa sobre esta bomba al incrementar la secreción distal de hidrogeniones. Las células I de esta porción del túbulo renal secretan ácido y a diferencia de las células parietales en el estómago, contienen abundante anhidrasa carbónica y múltiples estructuras tubulovesiculares. Hay indicios de que la ATPasa que transfiere hidrogeniones y que produce la secreción de los mismos, se localiza en dichas vesículas, al igual que en la membrana celular apical y que, en la acidosis, el número de bombas de hidrogeniones aumenta por la inserción de tales tubulovesículas en la membrana celular apical. Parte del hidrogenión también es secretado por la H^+-K^+ ATPasa. Las células I contienen **resina de intercambio aniónico 1 (AE1,** principalmente conocida como **banda 3**) una proteína de intercambio de aniones en sus membranas de células basolaterales, que funciona como un intercambiador de Cl/HCO_3 para el transporte de bicarbonato hacia el líquido intersticial.

DESTINO DEL HIDROGENIÓN EN LA ORINA

La cantidad de ácidos que se secreta depende de los fenómenos subsiguientes ocurridos en la orina de los túbulos. En el ser humano, el gradiente máximo de hidrogeniones contra el cual los mecanismos de transporte pueden secretar corresponde a un pH urinario de casi 4.5, es decir, una concentración de hidrogeniones en la orina 1 000 veces mayor que el valor en plasma. Por consiguiente, un pH de 4.5 es el **pH limitante** y normalmente este se alcanza en los túbulos colectores. Si no hubiese amortiguadores que "fijaran" el valor

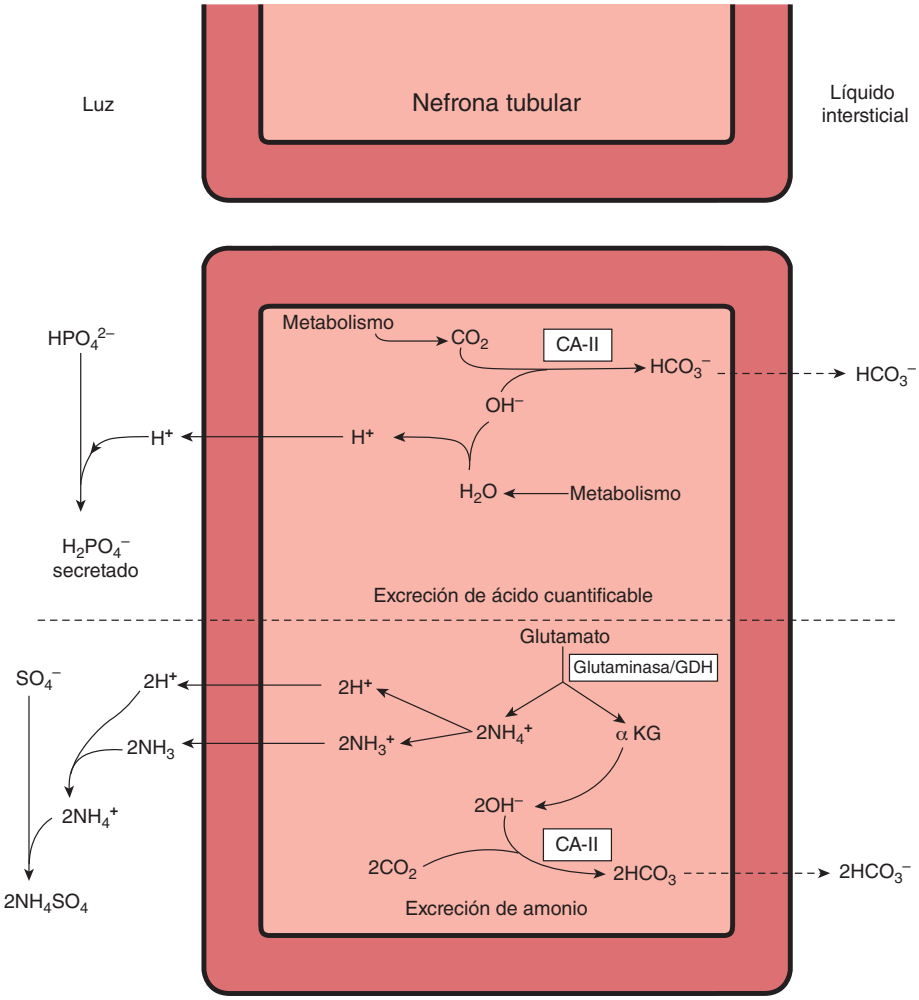


FIGURA 39-2 **Formación de ácido cuantificable y amonio. Arriba:** formación de fosfato monobásico. **Abajo:** formación de amonio. Debe advertirse que en cada caso un Na^+ y un HCO_3^- ingresan al flujo sanguíneo por cada ion de hidrógeno que se secreta.

superior de hidrogeniones en la orina, se llegaría rápidamente a este pH y se detendría la secreción de hidrogeniones. Sin embargo, tres reacciones importantes en el líquido tubular retiran el hidrogenión libre, lo cual hace posible la liberación de una mayor cantidad de ácido (fig. 39-2). Estas son las reacciones con bicarbonato para formar dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O) (comentado antes), con HPO_4^{2-} para formar $H_2PO_4^-$ (ácidos cuantificables) y con NH_3, para formar NH_4^+.

REACCIONES CON AMORTIGUADORES

Los tres amortiguadores importantes en el control renal de ácido y su secreción hacia la luz son, entonces, bicarbonato, fosfato dibásico y amoniaco. En las personas con alimentación promedio, alrededor de 40% de los ácidos no volátiles (cerca de 30 mEq/día) producidos por el organismo durante las diversas reacciones metabólicas es excretado como ácido **cuantificable** (es decir, sistema de fosfato) y 60% del ácido no volátil (alrededor de 50 mEq/día) es excretado como NH_4^+. La pK' del sistema de bicarbonato es 6.1, la del sistema del fosfato dibásico es 6.8 y la del sistema de amoniaco es 9.0. La concentración de iones bicarbonato en plasma y, como consecuencia, en el filtrado glomerular, normalmente es de casi 24 mEq/L, en tanto la de fosfato es de solo 1.5 mEq/L. Por tanto, en el túbulo proximal la mayor parte del hidrogenión secretado reacciona con el bicarbonato ionizado para formar ácido carbónico (H_2CO_3) (fig. 39-2). Este último se desdobla para formar dióxido de carbono y agua. En el túbulo proximal (pero no en el distal), hay una anhidrasa carbónica en el borde en cepillo de las células; esta facilita la formación de dióxido de carbono y agua en el líquido tubular. El dióxido de carbono, que se difunde fácilmente a través de todas las membranas biológicas, entra en las células tubulares, donde se añade a la posa de dióxido de carbono disponible para formar ácido carbónico. Dado que la mayor parte del hidrogenión es retirado del túbulo, el pH del líquido se modifica muy poco. Este es el mecanismo por el cual se reabsorbe bicarbonato; por cada mol de este último eliminado del líquido tubular, se difunde un mol de bicarbonato de las células tubulares a la sangre, aunque es importante advertir que no es el mismo mol que desapareció

del líquido tubular. Se estima que por día se filtran y reabsorben alrededor de 4 500 mEq de HCO_3^-. El hidrogenión secretado también reacciona con el fosfato dibásico (HPO_4^{2-}) para formar fosfato monobásico ($H_2PO_4^-$). Esto ocurre en mayor grado en los túbulos distales y en los túbulos colectores, ya que es aquí donde el fosfato que escapa a la reabsorción proximal se concentra más por la reabsorción del agua. El hidrogenión también se combina en menor grado con otros aniones amortiguadores.

El sistema de amortiguación de amoniaco permite que el H^+ secretado se combine con NH_3 y esto ocurre en el túbulo proximal (donde se forma NH_3, véase adelante) y en los túbulos distales. El pK' del sistema de amoniaco es 9.0, y el sistema de amoniaco es ajustado solo a partir del pH de la orina a un pH de 7.4, por lo que es escasa su contribución a la acidez cuantificable. Cada hidrogenión que reacciona con los amortiguadores contribuye a la **acidez cuantificable** urinaria, que se mide con el valor de la cantidad de álcali que debe añadirse a la orina para regresar su pH a 7.4, el pH de filtrado glomerular. Sin embargo, la acidez cuantificable desde luego mide solo una fracción del ácido secretado, por cuanto no toma en cuenta el ácido carbónico que se ha convertido en agua y dióxido de carbono.

La reabsorción de HCO_3^- es decisiva para el mantenimiento del equilibrio acidobásico, ya que una pérdida de un solo ion de HCO_3^-en la orina sería equivalente a añadir un ion de H^+ a la sangre. Sin embargo, los riñones tienen la capacidad de restituir al organismo nuevos iones de bicarbonato. Esto ocurre cuando los iones de H^+ son retirados del cuerpo como NH_4^+ o ácido cuantificable, ya que se forma nuevo bicarbonato en el interior de las células y este entra en la sangre (es decir, estos iones de bicarbonato no son los originalmente filtrados y aún así, entran en la sangre).

SECRECIÓN DE AMONIACO

Las reacciones en las células tubulares renales producen amonio (NH_4^+) y bicarbonato (HCO_3^-). El NH_4^+ se encuentra en equilibrio con amoniaco (NH_3) y los hidrogeniones en las células. Puesto que la pK' de estas reacciones es de 9.0, el cociente de amoniaco a amonio a un pH de 7.0 es de 1:100 **(fig. 39-3)**. Sin embargo, el NH_3 es liposoluble y se difunde a través de las membranas celulares por su gradiente de concentración hasta el líquido intersticial y la orina tubular. En la orina, aquél reacciona con el hidrogenión para formar amonio, el cual permanece "atrapado" en la orina.

$$NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$$

$$pH = pK' + \log \frac{[NH_3]}{[NH_4^+]}$$

$$\text{Glutamina} \xrightarrow{\text{Glutaminasa}} \text{Glutamato} + NH_4^+$$

$$\text{Glutamato} \xrightarrow{\text{Deshidrogenasa glutámica}} \text{Cetoglutarato } \alpha + NH_4^+$$

FIGURA 39-3 Reacciones principales que intervienen en la producción de amoniaco en los riñones. NH_3, amoniaco; NH_4^+, amonio; H^+, hidrogenión.

La principal reacción que produce el amonio en las células es la conversión de glutamina en glutamato. Esta reacción es catalizada por la enzima **glutaminasa**, que abunda en las células de los túbulos renales (fig. 39-3). La **deshidrogenasa glutámica** cataliza la conversión de glutamato en cetoglutarato α con la producción de más amonio. El metabolismo subsiguiente del cetoglutarato α utiliza dos hidrogeniones ($2H^+$), con liberación de dos moléculas de bicarbonato ($2HCO_3^-$).

En la acidosis crónica, la cantidad de amonio excretado a un determinado pH de la orina también se incrementa dado que una mayor cantidad de amoniaco entra en la orina tubular. El efecto de esta **adaptación** de la secreción de amoniaco, cuya causa no se ha esclarecido, es una mayor eliminación de hidrogeniones del líquido tubular y, como consecuencia, una secreción de hidrogeniones más intensificada por los túbulos renales y excreción en la orina.

En las células de la médula interna del túbulo colector, el principal proceso por medio del cual se secreta NH_3 en la orina y por el que se cambia a NH_4^+ se conoce como **difusión no iónica** (véase cap. 2), con lo que se conserva el gradiente de concentración para la difusión de NH_3. En el túbulo contorneado proximal, la difusión no iónica de NH_4^+ es menos importante, porque este último puede secretarse hacia la luz, a menudo por sustitución por H^+ con un intercambiador de Na-H.

Los salicilatos y muchos otros fármacos que son bases débiles o ácidos débiles también se secretan por difusión no iónica. Esas sustancias difunden hacia el líquido tubular a una tasa que depende del pH de la orina, de forma que la cantidad de cada fármaco excretado varía con el pH de la orina.

CAMBIOS DEL pH EN LAS NEFRONAS

En el líquido del túbulo proximal ocurre un descenso moderado del pH pero, como se mencionó antes, la mayor parte de los hidrogeniones generados tiene escaso efecto sobre el pH luminal a causa de la formación de dióxido de carbono y agua a partir de ácido carbónico. En cambio, el túbulo distal posee menos capacidad para secretar hidrogeniones, pero la secreción en este segmento tiene un efecto más importante sobre el pH urinario.

FACTORES QUE AFECTAN LA SECRECIÓN DE ÁCIDO

La secreción renal de ácido se altera por los cambios en la P_{CO_2} intracelular, la concentración de potasio ionizado, la cifra de anhidrasa carbónica y la concentración de hormona corticosuprarrenal. Cuando la P_{CO_2} es elevada (**acidosis respiratoria**), se dispone de mayor cantidad de ácido carbónico intracelular para amortiguar los iones hidroxilo y se intensifica la secreción de ácido, pero ocurre lo opuesto cuando desciende la P_{CO_2}. La disminución de iones de potasio intensifica la secreción de ácido, al parecer porque su pérdida causa acidosis intracelular aun cuando el pH plasmático pueda estar elevado. En cambio, el exceso de iones de potasio en las células impide la secreción de ácido. Cuando se inhibe la anhidrasa carbónica, se bloquea la secreción de ácido por la reducción de la formación de ácido carbónico. La aldosterona y los otros corticoesteroides que intensifican la reabsorción tubular de sodio ionizado también aumentan la secreción de hidrogeniones y potasio ionizado.

EXCRECIÓN DE BICARBONATO

Aunque el proceso de reabsorción del bicarbonato (HCO_3^-) en realidad no implique el transporte de este ion hacia las células tubulares, dicha reabsorción es proporcional a la cantidad filtrada en un intervalo relativamente amplio. No hay un Tm demostrable, pero la reabsorción de HCO_3^- disminuye por un mecanismo desconocido cuando se expande el volumen del líquido extracelular (ECF) **(fig. 39-4)**. Cuando la concentración plasmática de bicarbonato es baja, se reabsorbe todo el HCO_3^- filtrado; pero cuando está elevada, es decir, por encima de 26 a 28 mEq/L (el umbral renal para el HCO_3^-), este aparece en la orina, la cual se torna alcalina. Por lo contrario, cuando el bicarbonato plasmático se reduce a menos de unos 26 mEq/L, el valor en el cual todo el hidrogenión secretado se está utilizando para reabsorber bicarbonato, se dispone de mayor cantidad de hidrogeniones para combinarse con otros aniones amortiguadores. Por consiguiente, cuanto más desciende la concentración de bicarbonato plasmático, más ácida se vuelve la orina y tanto mayor es su contenido de amonio **(recuadro clínico 39-1)**.

CONSERVACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HIDROGENIONES

La tradición que envuelve al tema del equilibrio acidobásico hace necesario señalar que el problema central no es "la base amortiguadora" o "el catión fijado" o algo parecido, sino simplemente conservar la concentración de los hidrogeniones del líquido extracelular. Los mecanismos reguladores de la composición del líquido extracelular son muy importantes respecto de este ion específico, ya que el aparato celular es muy sensible a los cambios en la concentración de hidrogeniones. Esta última, que puede medirse con el uso de microelectrodos, colorantes fluorescentes sensibles al pH y resonancia magnética con fósforo, es diferente del pH extracelular y, al parecer, es controlada por diversos procesos intracelulares. Sin embargo, es sensible a los cambios en la concentración de hidrogeniones en el líquido extracelular.

La notación del pH es un medio útil para expresar las concentraciones de hidrogeniones en el organismo, porque estas son bajas en comparación con las de otros cationes. Por consiguiente, el valor normal de iones sodio en plasma arterial que se ha equilibrado con eritrocitos es de casi 140 mEq/L, en tanto la concentración de hidrogeniones es de 0.00004 mEq/L **(cuadro 39-1)**. Así, el pH, es decir, el logaritmo negativo de 0.00004, es 7.4. Desde luego, una disminución de una unidad en el pH, por ejemplo, de 7.0 a 6.0, representa un aumento de 10 tantos en la concentración del hidrogenión. Es importante recordar que el pH sanguíneo corresponde al pH del **plasma verdadero** (plasma que ha estado en equilibrio con los eritrocitos) ya que los eritrocitos contienen hemoglobina, la cual desde el punto de vista cuantitativo es uno de los amortiguadores sanguíneos más importantes (véase cap. 36).

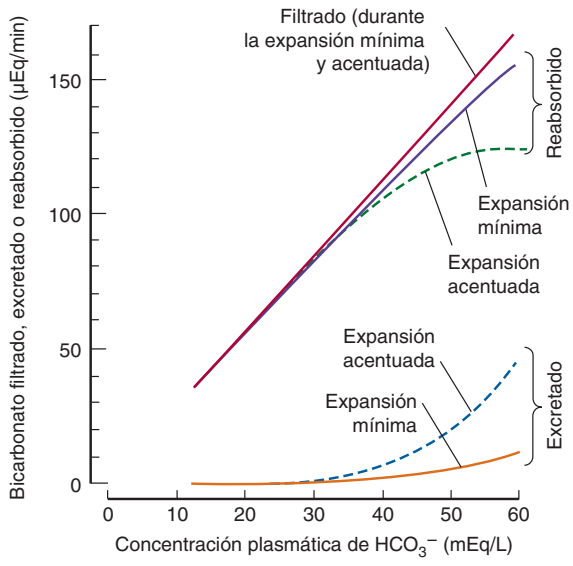


FIGURA 39-4 Efecto del volumen del líquido extracelular (ECF) sobre la filtración, la reabsorción y la excreción del bicarbonato (HCO_3^-) en ratas. El patrón de excreción de bicarbonato es similar en el ser humano; su concentración plasmática normalmente es de unos 24 mEq/L. (Reproducido con autorización de Valtin H: *Renal Function*, 2nd ed. Little, Brown, 1983.)

RECUADRO CLÍNICO 39-1

Implicaciones de los cambios del pH urinario

Según sean las tasas de los procesos interrelacionados de secreción de ácido, la producción de amonio (NH_4^+) y la excreción de bicarbonato (HCO_3^-), el pH urinario en el ser humano varía entre 4.5 y 8.0. La excreción de la orina que se encuentra a un pH diferente de los líquidos corporales tiene implicaciones importantes para el equilibrio electrolítico y acidobásico del organismo. Los ácidos son amortiguados en el plasma y en las células, y la reacción global es $HA + NaHCO_3 \rightarrow NaA + H_2CO_3$. El ácido carbónico ($H_2CO_3$) forma dióxido de carbono (CO_2) y agua (H_2O), y el CO_2 es exhalado, en tanto el NaA aparece en el filtrado glomerular. En la medida que el ion de sodio (Na^+) es sustituido por hidrogenión en la orina, se conserva el Na^+ en el organismo. Asimismo, por cada hidrogenión excretado con fosfato o como amonio, hay una ganancia neta de un ion de bicarbonato en la sangre, que restituye el suministro de este anión amortiguador importante. Por lo contrario, cuando se añade base a los líquidos corporales, los iones OH^- son amortiguados, con aumento del bicarbonato plasmático. Cuando la concentración plasmática sobrepasa 28 mEq/L, la orina se torna alcalina y el bicarbonato adicional se excreta en la orina. Como la velocidad de secreción máxima de los hidrogeniones por los túbulos varía directamente con la PCO_2 arterial, la reabsorción de bicarbonato también se afecta por la PCO_2. Esta relación se describió con más detalle en el texto.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Las sulfonamidas inhiben la anhidrasa carbónica y los derivados de sulfonamidas se han utilizado en la clínica como diuréticos por sus efectos inhibidores en la anhidrasa carbónica en el riñón (véase cap. 37).

CUADRO 39-1 Concentración de hidrogeniones (H^+) y pH de los líquidos corporales

		Concentración de H^+		
		mEq/L	mol/L	pH
HCl gástrico		150	0.15	0.8
Acidez máxima de la orina		0.03	3×10^{-5}	4.5
Plasma	Acidosis extrema	0.0001	1×10^{-7}	7.0
	Normal	0.00004	4×10^{-8}	7.4
	Alcalosis extrema	0.00002	2×10^{-8}	7.7
Jugo pancreático		0.00001	1×10^{-8}	8.0

HCl, ácido clorhídrico.

EQUILIBRIO DEL HIDROGENIÓN

El pH del plasma arterial normalmente es de 7.40 y el del plasma venoso es ligeramente más bajo. Técnicamente, se presenta una **acidosis** siempre que el pH arterial es menor de 7.40, y una **alcalosis** cuando se encuentra por encima de 7.40, aunque ocurren variaciones de hasta 0.05 unidades de pH sin la aparición de efectos adversos. Las concentraciones hidrogeniones en el líquido extracelular compatibles con la vida abarcan un intervalo de alrededor de cinco tantos, desde 0.00002 mEq/L (pH 7.70) hasta 0.0001 mEq/L (pH de 7.00).

Los aminoácidos son utilizados en el hígado para la gluconeogénesis, dejando el amonio y bicarbonato como productos de sus grupos amino y carboxilo (fig. 39-5). El NH_4^+ se incorpora en la urea (véase cap. 28) y los protones formados son amortiguados dentro de la célula por el bicarbonato, de manera que escasas cantidades de amonio y bicarbonato escapan hacia la circulación sanguínea. Sin embargo, el metabolismo de los aminoácidos que contienen sulfuro produce ácido sulfúrico (H_2SO_4) y el metabolismo de los aminoácidos fosforilados, como la fosfoserina, produce ácido fosfórico (H_3PO_4). Estos ácidos potentes entran a la circulación y presentan una carga importante de hidrogeniones a los amortiguadores en el líquido extracelular. Dicha carga derivada del metabolismo de los aminoácidos normalmente es de casi 50 mEq/L. El dióxido de carbono formado por el metabolismo en los tejidos en gran parte es hidratado a ácido carbónico (véase cap. 36) y la carga total de hidrogeniones de esta fuente es mayor de 12 500 mEq/día. Sin embargo, la mayor parte del dióxido de carbono se excreta en los pulmones y solo pequeñas cantidades de hidrogeniones se conservan para eliminarse por los riñones. Las fuentes comunes de cargas adicionales de ácido son el ejercicio vigoroso (ácido láctico), la cetosis diabética (ácido acetoacético y ácido hidroxibutírico β), así como el consumo de sales acidificantes, como el cloruro de amonio (NH_4Cl) y cloruro de calcio ($CaCl_2$), que en efecto añaden ácido clorhídrico al organismo. La deficiencia de los riñones enfermos para excretar cantidades normales de ácido también es una causa de acidosis. Las frutas constituyen la principal fuente alimentaria de álcalis. Contienen sales de sodio y potasio de ácidos orgánicos débiles y los aniones de estas sales se metabolizan a dióxido de carbono, dejando bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) y bicarbonato de potasio ($KHCO_3$) en el cuerpo. El bicarbonato de sodio y otras sales alcalinizantes a veces son ingeridas en grandes cantidades, pero una causa más frecuente de alcalosis es la pérdida de ácido del cuerpo como consecuencia del vómito del jugo gástrico rico en ácido clorhídrico (HCl). Esto desde luego, equivale a añadir álcali al organismo.

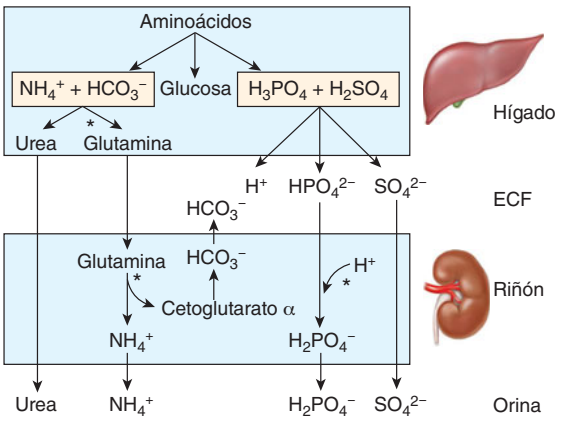


FIGURA 39-5 Participación del hígado y los riñones en el control de las cargas de ácido que produce el metabolismo. Se indican con asterisco los lugares donde ocurre la regulación. ECF, líquido extracelular; NH_4^+, amonio; H^+, hidrogenión; HCO_3^-, bicarbonato; H_3PO_4, ácido fosfórico; H_2SO_4, ácido sulfúrico; HPO_4^{2-}, fosfato dibásico; $H_2PO_4^-$, fosfato monobásico; SO_4^{2-}, sulfato. (Modificada con autorización de Knepper MA, *et al.*: Ammonium, urea, and systemic pH regulation. Am J Physiol 1987; julio;253(1 Pt 2):F199-F202.)

AMORTIGUACIÓN

La amortiguación es de importancia decisiva para mantener la homeostasis del hidrogenión. En el capítulo 1 se define dicha homeostasis, misma que se describe en el capítulo 36 en el contexto del transporte de gases, con énfasis en las funciones para las proteínas, la hemoglobina y el sistema de la anhidrasa carbónica en la sangre. La anhidrasa carbónica también se encuentra en altas concentraciones en las células gástricas secretoras de ácido (véase cap. 25) y en las células tubulares renales (véase cap. 37). La anhidrasa carbónica es una proteína con un peso molecular de 30 000, que contiene un átomo de cinc en cada molécula; es inhibida por cianuro, ácido y sulfuro. La amortiguación *in vivo*, por supuesto, no está limitada a la sangre. En el cuadro 39-2 se enumeran los principales amortiguadores presentes en esta última, así como el líquido intersticial y el líquido intracelular. Los principales amortiguadores hallados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la orina son los sistemas de bicarbonato y de fosfato. En la acidosis metabólica, solo

CUADRO 39-2 Principales amortiguadores presentes en los líquidos corporales

Sangre	$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$
	$HProt \rightleftarrows H^+ + Prot^-$
	$HHb \rightleftarrows H^+ + Hb^-$
Líquido intersticial	$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$
Líquido intracelular	$HProt \rightleftarrows H^+ + Prot^-$
	$H_2PO_4^- \rightleftarrows H^+ + HPO_4^{2-}$

H_2CO_3, ácido carbónico; HCO_3^-, bicarbonato; $H_2PO_4^-$, fosfato monobásico; HPO_4^{2-}, fosfato dibásico; Prot, proteína; H^+, hidrogenión; Hb, hemoglobina.

15 a 20% de la carga de ácido es amortiguada por el sistema ácido carbónico-bicarbonato (H_2CO_3-HCO_3^-) en el líquido extracelular y la mayor parte restante es amortiguada en las células. En la alcalosis metabólica, alrededor de 30 a 35% de la carga de hidróxido (OH^-) es amortiguada en las células, mientras en la acidosis y la alcalosis respiratorias, casi toda la amortiguación es intracelular.

En las células de animales, los principales reguladores del pH intracelular son los transportadores de bicarbonato. Los caracterizados hasta el momento son el intercambiador de Cl^--HCO_3^- **AE1,** tres cotransportadores de Na^+-HCO_3^- y un cotransportador de potasio-bicarbonato (K^+-HCO_3^-).

RESUMEN

Cuando se añade un ácido potente a la sangre, las principales reacciones amortiguadoras son impulsadas a la izquierda. Como consecuencia, descienden las concentraciones sanguíneas de los tres "aniones amortiguadores": Hb- (hemoglobina), Prot- (proteína) y HCO_3^- (bicarbonato). Los aniones del ácido añadido son filtrados hacia los túbulos renales. Asimismo, son acompañados ("cubiertos") por cationes, sobre todo sodio, en virtud de la conservación de la neutralidad electroquímica. Mediante los procesos descritos antes, los túbulos sustituyen el sodio con hidrogeniones y, al hacerlo, reabsorben cantidades equimolares de iones de sodio y bicarbonato; con ello conservan los cationes, eliminan el ácido y normalizan el aporte de aniones amortiguadores. Cuando se añade dióxido de carbono a la sangre, ocurren reacciones similares, excepto que al formarse ácido carbónico, el bicarbonato plasmático aumenta en vez de descender.

COMPENSACIÓN RENAL DE LA ACIDOSIS Y LA ALCALOSIS RESPIRATORIAS

Como se mencionó en el capítulo 36, una elevación de la PCO_2 arterial a causa de disminución en la ventilación produce **acidosis respiratoria** y, por el contrario, una disminución de la PCO_2 genera **alcalosis respiratoria**. Los cambios iniciales, mostrados en la figura 35-7, ocurren de manera independiente de cualquier mecanismo compensador; es decir, corresponden a los de la acidosis o la alcalosis respiratoria **descompensada**. En cualquiera de las dos situaciones, los cambios surgen en los riñones, los cuales luego tienden a **compensar** la acidosis o la alcalosis, al ajustar el pH hacia lo normal.

La reabsorción de bicarbonato en los túbulos renales depende no solo de la carga filtrada de esta sustancia, que es el producto de la tasa de filtración glomerular (GFR) por la concentración plasmática de bicarbonato, sino también de la velocidad de secreción de hidrogeniones por las células de los túbulos renales, ya que el bicarbonato es reabsorbido en intercambio por hidrogeniones. La tasa de secreción de estos últimos (y, por tanto, la rapidez de la reabsorción de bicarbonato) es proporcional a la PCO_2 arterial, probablemente porque a mayor dióxido de carbono disponible para formar ácido carbónico en las células, más hidrogeniones pueden secretarse. Asimismo cuando la PCO_2 se encuentra elevada, el interior de la mayor parte de las células se vuelve más ácido. Por tanto, en la acidosis respiratoria, la secreción de hidrogeniones en los túbulos renales está aumentada, retirando hidrogeniones del cuerpo; y aun cuando se eleve el bicarbonato plasmático, aumenta la reabsorción de bicarbonato, lo cual incrementa más el primero. Esta compensación renal de la acidosis respiratoria se muestra en forma gráfica en la figura 35-7 por el cambio de la acidosis respiratoria aguda a crónica. Aumenta la excreción de cloruros y desciende el cloro plasmático a medida que se incrementa el bicarbonato del plasma. En cambio, en la alcalosis respiratoria, la PCO_2 baja dificulta la secreción renal de hidrogeniones, la reabsorción de bicarbonato se deprime y este es excretado, reduciendo más el bicarbonato plasmático ya bajo y disminuyendo el pH hacia lo normal.

ACIDOSIS METABÓLICA

Cuando se añaden a la sangre ácidos más potentes que Hb (hidrogeniones y hemoglobina) y los otros ácidos amortiguadores, se produce **acidosis metabólica;** además, cuando la concentración de hidrogeniones libre desciende como resultado de añadir álcalis o eliminar ácido, sobreviene una **alcalosis metabólica.** Siguiendo el ejemplo del capítulo 35, si se añade ácido sulfúrico, se amortigua el hidrogenión y descienden las concentraciones plasmáticas de hemoglobina, proteína y bicarbonato. El ácido carbónico que se forma es convertido en agua y dióxido de carbono y este último rápidamente se excreta a través de los pulmones. Esta situación ocurre en la acidosis metabólica **no compensada.** De hecho, el incremento del hidrogenión plasmático estimula la respiración, de manera que la PCO_2, en vez de aumentar o mantenerse constante, se reduce. Dicha **compensación respiratoria** eleva aún más el pH. Los mecanismos compensadores **renales** normalizan luego la excreción del hidrogenión adicional y los sistemas amortiguadores.

COMPENSACIÓN RENAL

Los aniones que remplazan bicarbonato en el plasma en la acidosis metabólica son filtrados, cada uno con un catión (principalmente sodio), manteniendo así la neutralidad eléctrica. Las células tubulares renales secretan hidrogeniones hacia el líquido tubular en intercambio por iones de sodio; así, por cada hidrogenión secretado, se añaden a la sangre un ion de sodio y un bicarbonato. El pH urinario limitante de 4.5 se alcanzaría rápidamente y la cantidad total de hidrogeniones secretada sería pequeña si no hubieran amortiguadores en la orina para "ajustar" el hidrogenión. Sin embargo, el hidrogenión secretado reacciona con bicarbonato para formar dióxido de carbono y agua (reabsorción de bicarbonato); con fosfato dibásico para constituir fosfato monobásico; y con amoniaco para formar amonio. De esta manera, se pueden secretar grandes cantidades de hidrogeniones, lo cual hace posible de manera correspondiente el retorno de grandes cantidades de bicarbonato (en el caso de la reabsorción de bicarbonato) o la adición a las reservas corporales agotadas y gran cantidad de cationes para que se reabsorban. Solo cuando la carga de ácido es muy grande, se pierden los cationes con los aniones y se produce diuresis y agotamiento de las reservas de cationes del organismo. En la acidosis crónica, aumenta la síntesis hepática de glutamina, con la utilización de parte del amonio que suele convertirse en urea (fig. 39-5); asimismo, la glutamina proporciona a los riñones una fuente adicional de amonio. La secreción de amoniaco aumenta durante un periodo de días (adaptación de la secreción de amoniaco), lo cual mejora más la compensación renal de la acidosis. Además, el metabolismo de la glutamina en los riñones produce cetoglutarato α y este, a su vez, es descarboxilado, generando bicarbonato, que entra en la circulación sanguínea y ayuda a amortiguar la carga de ácido (fig. 39-5).

La reacción global en la sangre cuando se añade un ácido potente como el ácido sulfúrico es la siguiente:

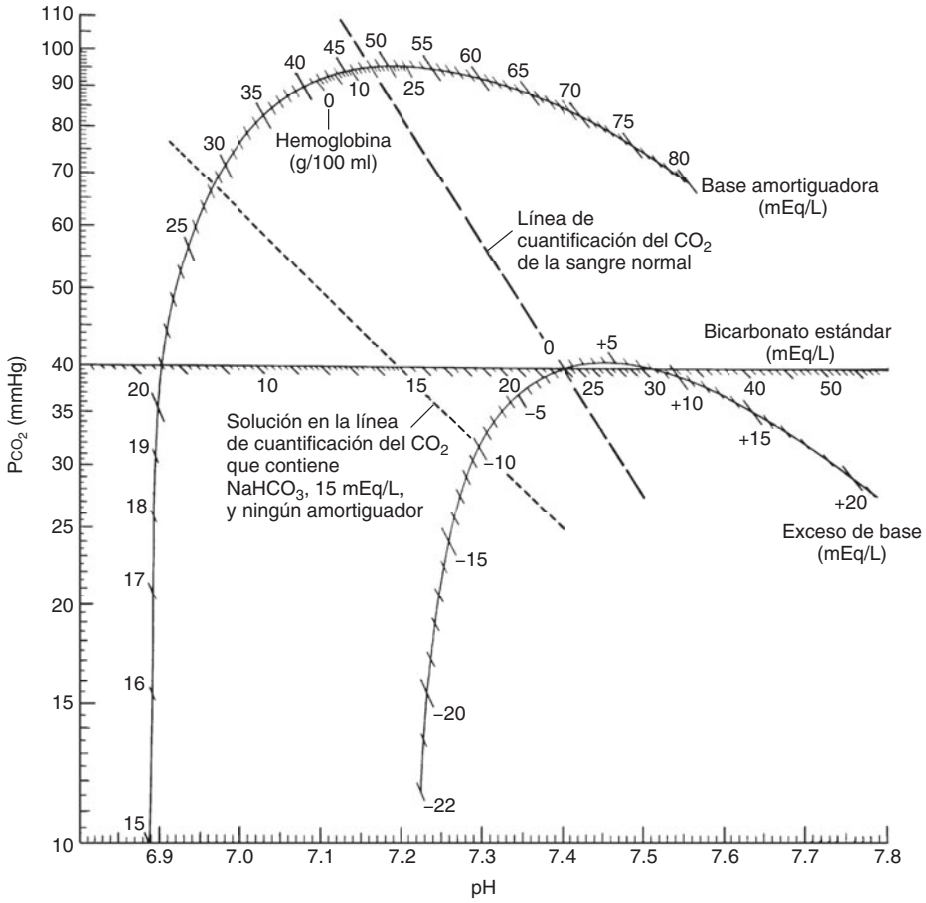


FIGURA 39-6 Nomograma de la curva de Siggaard-Andersen. CO_2, dioxide de carbono; $NaHCO_3$ bicarbonato de sodio. (Reproducido con autorización de O Siggaard–Andersen and Radiometer, Copenhague, Dinamarca.)

$$2NaHCO_3 + H_2SO_4 \rightarrow Na_2SO_4 + 2H_2CO_3$$

Por cada mol de hidrogenión que se añade, se pierde 1 mol de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$). El riñón en efecto revierte la reacción:

$$Na_2SO_4 + 2\ H_2CO_3 \rightarrow 2NaHCO_3 + 2H^+ + SO_4^{2-}$$

y son excretados el hidrogenión (H^+) y el sulfato (SO_4^{2-}). Desde luego, el ácido sulfúrico (H_2SO_4) no es excretado como tal y el hidrogenión (H^+) que aparece en la orina corresponde a acidez cuantificable y amonio (NH_4^+).

En la acidosis metabólica, la compensación respiratoria tiende a inhibir la respuesta renal en el sentido de que un descenso provocado en la P_{CO_2} dificulta la secreción de ácido, pero también disminuye la carga filtrada del bicarbonato y de esta manera su efecto inhibidor neto no es considerable.

ALCALOSIS METABÓLICA

En la alcalosis metabólica, aumentan las concentraciones plasmáticas de bicarbonato, así como el pH (fig. 39-6). La compensación respiratoria es una disminución de la respiración originada por la declinación de la concentración de hidrogeniones, lo que incrementa la P_{CO_2}. Tal situación vuelve a normalizar el pH al tiempo que eleva aún más la concentración plasmática de bicarbonato. La magnitud de esta compensación es limitada por los mecanismos de los quimiorreceptores carotídeo y aórtico, que estimulan el centro respiratorio si ocurre algún descenso perceptible en la PO_2 arterial. En la alcalosis metabólica, se consume más secreción renal de hidrogeniones para reabsorber la mayor carga filtrada de bicarbonato; y si la concentración de este en plasma supera los 26 a 28 mEq/L, entonces el mismo aparece en la orina. La elevación de la P_{CO_2} inhibe la compensación renal al facilitar la secreción de ácido, pero su efecto es relativamente leve.

NOMOGRAMA DE LA CURVA DE SIGGAARD-ANDERSEN

El uso del nomograma de la curva de Siggaard-Andersen (fig. 39-6) para tratar las características acidobásicas de la sangre arterial es útil en situaciones clínicas. Este nomograma tiene la P_{CO_2} representada en una escala logarítmica en el eje vertical y el pH en el eje horizontal. Por tanto, cualquier punto a la izquierda de una línea vertical trazado a través del pH de 7.40 indica acidosis, en tanto cualquier punto a la derecha indica alcalosis. La posición del punto por arriba

o por debajo de la línea horizontal a través de una P_{CO_2} de 40 mmHg define el grado eficaz de hipoventilación o hiperventilación.

Si una solución contiene bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) y ningún amortiguador se equilibra con mezclas de gas que contienen diversas cantidades de dióxido de carbono, los valores de pH y P_{CO_2} en equilibrio descenderían sobre la línea de rayas del lado izquierdo de la figura 39-6 o en una línea paralela a la misma. Si hubiera amortiguadores, el declive de la línea sería mayor, y cuanto mayor sea la capacidad de amortiguación de la solución, tanto más escarpada es la línea. Para la sangre normal que contiene 15 g de hemoglobina por 100 ml, la **línea de cuantificación** del dióxido de carbono pasa a través de la marca de los 15 g/100 ml en la escala de la hemoglobina (en el lado inferior de la escala curvada superior) y del punto donde se intersecan las líneas de la P_{CO_2} = 40 mmHg y pH = 7.40, según se muestra en la figura 39-6. Cuando el contenido de hemoglobina de la sangre es bajo, hay una pérdida importante de la capacidad de amortiguación y disminuye el declive de la línea de cuantificación del dióxido de carbono. Sin embargo, la sangre contiene desde luego amortiguadores además de la hemoglobina, de manera que incluso la línea trazada desde el punto cero en la escala de la hemoglobina a través de la intersección de P_{CO_2}-pH normal, es más escarpada que la curva para una solución que no contenga amortiguadores.

Para uso clínico, se retira en condiciones anaeróbicas la sangre arterial o la sangre capilar arterializada y se mide su pH. También se valoran los pH de la misma sangre luego del equilibrio con cada una de las dos mezclas de gases que contienen diferentes cantidades conocidas de dióxido de carbono. Los valores de pH en los niveles de P_{CO_2} conocidos se trazan y conectan para obtener la línea de cuantificación del dióxido de carbono para la muestra de sangre. El pH de dicha muestra antes del equilibrio se traza sobre esa línea y se lee la P_{CO_2} de la muestra en la escala vertical. El contenido de **bicarbonato estándar** de la muestra está indicado por el punto en el que la línea de cuantificación del dióxido de carbono se interseca con la escala de bicarbonato en la línea de la P_{CO_2} = 40 mmHg. El bicarbonato estándar no es la concentración de bicarbonato real (efectivo) de la muestra, sino más bien, lo que sería la concentración de bicarbonato después de eliminar cualquier componente respiratorio. Esta es una medida de la reserva de álcalis de la sangre, excepto que se mide al determinar el pH más que el contenido de dióxido de carbono total de la muestra después del equilibrio. Al igual que la reserva de álcalis, constituye un índice del grado de acidosis metabólica o alcalosis presente.

Se proporcionan graduaciones adicionales en la escala de la curva superior del nomograma (fig. 39-6) para medir el contenido de la **base amortiguadora;** el punto donde la línea de calibración del dióxido de carbono de la muestra de sangre arterial interseca esta escala, muestra los mEq/L de la base amortiguadora en la muestra. Dicha base es igual al número total de aniones amortiguadores (principalmente proteínas, bicarbonato y hemoglobina) que pueden aceptar los iones hidrógeno en la sangre. El valor normal en un individuo con 15 g de hemoglobina por decilitro (100 ml) de sangre es de 48 mEq/L.

El punto en el que la línea de calibración del dióxido de carbono interseca la escala curvada inferior en el nomograma indica el **exceso de base.** Este valor, que es positivo en la alcalosis y negativo en la acidosis, es la cantidad de ácido o base que restablecería 1 L de sangre a la composición acidobásica normal a una P_{CO_2} de 40 mmHg. Cabe observar que una deficiencia de base no se puede corregir por completo con el simple cálculo de la diferencia entre el bicarbonato estándar normal (24 mEq/L) y el bicarbonato estándar efectivo, así como con el suministro de esta cantidad de bicarbonato de sodio por litro de sangre; parte del bicarbonato añadido se convierte en dióxido de carbono y agua, y se pierde el dióxido de carbono en los pulmones. La cantidad efectiva que debe añadirse es aproximadamente de 1.2 tantos el déficit de bicarbonato estándar, pero la escala curvada inferior en el nomograma, que se ha ideado empíricamente al analizar muchas muestras de sangre, es más precisa.

En el tratamiento de los trastornos acidobásicos, desde luego, se debe considerar no solo la sangre sino también todos los compartimientos del líquido corporal. Los otros compartimientos de líquido tienen concentraciones muy diferentes de amortiguadores. Se ha determinado de manera empírica que la administración de una cantidad de ácido (en la alcalosis) o de base (en la acidosis) equivalente a 50% del peso corporal en kilogramos, multiplicado por el exceso de base en la sangre por litro, corregirá el trastorno acidobásico en todo el organismo. Sin embargo, por lo menos cuando la anomalía es grave, no es prudente llevar a cabo tal corrección considerable en un solo paso. Más bien, debe proporcionarse casi la mitad de la cantidad indicada y definir de nuevo las concentraciones acidobásicas de la sangre arterial. De esta manera, puede entonces calcularse y proporcionarse la cantidad necesaria para la corrección final. También conviene hacer notar que, por lo menos en la acidosis láctica, el bicarbonato de sodio disminuye el gasto cardiaco y la presión arterial, de modo que debe utilizarse con precaución.

RESUMEN DEL CAPÍTULO

- Las células de los túbulos proximales y distales secretan iones de hidrógeno. La acidificación también ocurre en los túbulos colectores. La reacción que interviene principalmente en la secreción de hidrogeniones en los túbulos proximales es el intercambio de iones sodio e hidrogeniones (Na^+-H^+). El sodio se absorbe de la luz del túbulo y el hidrogenión se excreta.
- El gradiente de hidrogeniones máximo en contra del cual los mecanismos de transporte pueden secretar en el ser humano, corresponde a un pH urinario de casi 4.5. Sin embargo, tres reacciones importantes en el líquido tubular retiran el hidrogenión, lo cual permite mayor secreción de ácido. Estas son las reacciones con bicarbonato para formar dióxido de carbono y agua con fosfato dibásico (HPO_4^{2-}) para constituir fosfato monobásico ($H_2PO_4^-$) y con amoniaco para formar amonio.
- La anhidrasa carbónica cataliza la formación de ácido carbónico (H_2CO_3) y los fármacos que inhiben a la anhidrasa carbónica deprimen la secreción de ácido por los túbulos proximales.
- La secreción renal de ácido es alterada por cambios en la P_{CO_2} intracelular, la concentración de iones potasio, la concentración de anhidrasa carbónica y la cifra de hormona corticosuprarrenal.

PREGUNTAS DE OPCIÓN MÚLTIPLE

Para todas las preguntas seleccione la mejor respuesta, a menos que se especifique otra indicación.

1. ¿Cuál de los siguientes es el principal amortiguador presente en el líquido intersticial?
   A. Hemoglobina
   B. Otras proteínas

C. Ácido carbónico
D. Ácido fosfórico (H_2PO_4)
E. Compuestos que contienen histidina.

2. El aumento de la ventilación alveolar incrementa el pH sanguíneo dado que:
   A. activa los mecanismos neurales que eliminan el ácido de la sangre
   B. hace que la hemoglobina sea un ácido más potente
   C. aumenta la PO_2 de la sangre
   D. disminuye la Pco_2 en los alvéolos
   E. el mayor trabajo muscular de la respiración acentuada genera más dióxido de carbono.
3. En la alcalosis metabólica no concentrada:
   A. el pH del plasma, la concentración plasmática de bicarbonato y la Pco_2 arterial tienen concentraciones bajas
   B. el pH plasmático está elevado y la concentración plasmática de ácido carbónico y la Pco_2 arterial están bajas
   C. el pH plasmático y la concentración plasmática de bicarbonato están bajos y la Pco_2 arterial se encuentra normal
   D. el pH del plasma y la concentración plasmática de bicarbonato están aumentados y la Pco_2 arterial se halla normal
   E. el pH plasmático es bajo, la concentración plasmática de bicarbonato está elevada y la Pco_2 arterial es normal.
4. En un paciente con un pH plasmático de 7.10, el cociente $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ (bicarbonato/ácido carbónico) en el plasma es de:
   A. 20
   B. 10
   C. 2
   D. 1
   E. 0.1.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

Adrogué HJ, Madius NE: Management of life-threatening acid–base disorders. N Engl J Med 1998;338:26.

Brenner BM, Rector FC Jr (editors): *The Kidney,* 6th ed, 2 Vols. Saunders, 1999.

Davenport HW: *The ABC of Acid–Base Chemistry,* 6th ed. University of Chicago Press, 1974.

Halperin ML: *Fluid, Electrolyte, and Acid–Base Physiology,* 3rd ed. Saunders, 1998.

Lemann J Jr., Bushinsky DA, Hamm LL: Bone buffering of acid and base in humans. Am J Physiol Renal Physiol 2003;285:F811 (Review).

Vize PD, Wolff AS, Bard JBL (editors): *The Kidney: From Normal Development to Congenital Disease.* Academic Press, 2003.

Respuestas a las preguntas de opción múltiple

Capítulo 1
1. B **2.** C **3.** B **4.** C **5.** C **6.** D **7.** E **8.** E

Capítulo 2
1. A **2.** D **3.** D **4.** B **5.** C **6.** C **7.** B **8.** A

Capítulo 3
1. B **2.** C **3.** E **4.** B **5.** B **6.** C **7.** D

Capítulo 4
1. C **2.** E **3.** E **4.** A **5.** C **6.** B **7.** B **8.** C

Capítulo 5
1.B **2.**D **3.** B **4.** C **5.** C

Capítulo 6
1. C **2.** D **3.** E **4.** B **5.** D **6.** E

Capítulo 7
1. D **2.** A **3.** C **4.** C **5.** B **6.** E

Capítulo 8
1. D **2.** A **3.** B **4.** A **5.** D **6.** C **7.** B **8.** C
9. A **10.** E **11.** D

Capítulo 9
1. D **2.** D **3.** C **4.** B **5.** E **6.** C **7.** D **8.** B
9. D **10.** D **11.** B

Capítulo 10
1. A **2.** E **3.** E **4.** E **5.** B **6.** D **7.** D **8.** E
9. C **10.** A

Capítulo 11
1. D **2.** C **3.** D **4.** D **5.** D **6.** C **7.** D **8.** E

Capítulo 12
1. E **2.** C **3.** E **4.** C **5.** E **6.** B **7.** C **8.** A
9. E **10.** C **11.** D **12.** E

Capítulo 13
1. A **2.** D **3.** C **4.** D **5.** C **6.** E

Capítulo 14
1. C **2.** D **3.** C **4.** D **5.** A **6.** B

Capítulo 15
1. C **2.** E **3.** C **4.** D **5.** B **6.** D **7.** D **8.** B

Capítulo 16
Sin preguntas de opción múltiple

Capítulo 17
1. B **2.** E **3.** B **4.** A **5.** A **6.** B **7.** D **8.** D

Capítulo 18
1. E **2.** E **3.** A **4.** C **5.** B

Capítulo 19
1. C **2.** B **3.** E **4.** C **5.** C **6.** A **7.** D **8.** A
9. D **10.** C

Capítulo 20
1. D **2.** B **3.** E **4.** D **5.** C **6.** D **7.** D **8.** A **9.** A

Capítulo 21
1. C **2.** E **3.** D **4.** A **5.** C **6.** D **7.** E

Capítulo 22
1. C **2.** D **3.** C **4.** A

Capítulo 23
1. E **2.** A **3.** C **4.** B

Capítulo 24
1. E **2.** D **3.** D **4.** C **5.** E **6.** D **7.** C

Capítulo 25
1. C **2.** E **3.** D **4.** C **5.** D

Capítulo 26
1. E **2.** D **3.** E **4.** A **5.** C

Capítulo 27
1. C **2.** D **3.** E **4.** A **5.** B

Capítulo 28
1. E **2.** E **3.** C **4.** E **5.** E **6.** B

Capítulo 29
1. C **2.** A **3.** A **4.** D **5.** D

Capítulo 30
1. A **2.** C **3.** C **4.** C **5.** E **6.** D

Capítulo 31
1. C **2.** B **3.** D **4.** B **5.** E **6.** A **7.** A **8.** E

Capítulo 32
1. B **2.** A **3.** D **4.** D **5.** D **6.** D

Capítulo 33
1. D **2.** A **3.** E **4.** E **5.** E **6.** D

Capítulo 34
1. D **2.** C **3.** A **4.** E **5.** D **6.** A

Capítulo 35
1. E **2.** B **3.** D **4.** D

Capítulo 36
1. D **2.** B **3.** B **4.** D **5.** E **6.** B **7.** C

Capítulo 37
1. A **2.** A **3.** A **4.** A **5.** E **6.** C **7.** D

Capítulo 38
1. E **2.** C **3.** D **4.** E **5.** D **6.** C **7.** D

Capítulo 39
1. C **2.** D **3.** D **4.** B

Índice

A
ABO, sistema
  aglutinación de eritrocitos, 559, 561
  aglutininas, 559
  antígeno H, 558-559
  antígenos A y B, 558-559
  reacciones de aglutinación, 559
ABP. *Véase* Proteína, transportadora, de andrógenos
Absorción, 477-481
  calcio, 483
  deficiente, síndrome, 489
  electroneutral de NaCl, 465
  glucosa, 435
  hierro, 483-484
    trastornos, 485
  vitaminas, 483
Acalasia, 499
Acción
  cronotrópica, 544
  dinámica específica, 488
  permisiva de glucocorticoides, 363
  trófica, 468
ACE, inhibidores. *Véase* Angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora
Aceleración lineal, respuestas, 211-212
Acetato de glatiramer, tratamiento en MS, 88
Acetilcolina, 145
  efecto en el músculo liso
    intestinal, 117
    unitario, 117-118
  eliminación de la sinapsis, 145
  farmacología, 141
  funciones, 145
  química, 138
  receptores, 146-147
    propiedades farmacológicas, 146-147
  secreción gástrica, 460
  síntesis, 139, 145
  transmisión, 259
  transporte y liberación, 145
Acetilcolinesterasa, 145
  inhibidores
    tratamiento de enfermedad de Alzheimer, 289
    tratamiento en miastenia grave, 132
ACh. *Véase* Acetilcolina
Aciclovir, 45
Acidez gástrica, 458
Ácido
  araquidónico, 29
  carbónico, 6
  carbónico-bicarbonato, sistema, 644
  cítrico, ciclo, 21-22
    transaminación y glucogénesis, 19, 20
  clorhídrico, secreción, 475
  desoxicólico, 463
  desoxirribonucleico
    constituyentes, 12, 14
    cromosomas, 42
    estructura helicoidal doble, 14
    unidad fundamental, 14
  gástrico
    regulación, 459
    secreción, 468
  p-aminohipúrico, 675
  quenodesoxicólico, 463
  úrico, 12, 13
    excreción régimen alimentario sin purinas, 12
    síntesis y degradación, 12
Acidobásicos, trastornos, 5
Ácidos, 5-6
  biliares, 463
    humanos, 463
  débiles, capacidad amortiguadora, 6
  nucleicos, 12, 481
    estructura básica, 13
  ribonucleicos
    diferencia entre el DNA, 15
    producción de DNA, 15
    rol de la síntesis proteínica, 11-15
    tipos, 15
Ácidos grasos
  de cadena corta, 483
  esenciales, 29
  estructura, 25
  libres, 437
    metabolismo, 26, 28
  oxidación, 25-26
    trastornos relacionados con el desequilibrio, 27
  síntesis, 25-26
Acidosis, 6, 27, 645-646, 714
  láctica, 438, 547
  metabólica, 645-646
  no compensada, 715
  respiratoria, 645, 659, 712, 715
    decompensada, 645
  tubular renal, 691
Acinesia, 246
Aclimatación, proceso, 648
Acomodación y envejecimiento, 188
Acondroplasia, 332
Acoplamiento excitación-contracción, 104
Acromatopsia, 193
Acromegalia, 305
  gigantismo, 326
Acrosoma, 418
ACTH. *Véase* Adrenocorticotrópica, hormona
  efectos en las suprarrenales, 366
Actina, músculo esquelético, 101
Actinina, músculo esquelético, 101
Activación
  parasimpática, 265
  reticular ascendente en el tronco encefálico, sistema, 272
  simpática, 265
Activador
  receptor del factor nuclear κ β por la unión con el ligando, 385
  reticular, sistema, 271
Actividad
  basada en el habla, áreas activas del cerebro, 284
  enzimática y estructura proteínica sensibles al pH, 5
  motora somática, 227
  nervio autónomo, respuestas de órganos efectores, 260
  tirosina cinasa, 434
Activinas, receptores, 425
Acuaporina-1, 684, 685
Acuaporinas, 683
Adaptación
  a la luz, 194
  a la oscuridad, 194
  rápida, receptores, 662
  receptor, 164
Addison, enfermedad, 373
Adenilil ciclasa
  producción de cAMP, 59
  propiedades reguladoras, 60
Adenohipófisis
  células secretoras de hormonas, 322-323
  hormonas, 313
    acciones, 314
    hipotálamo, 314
    secreción, control hipotalámico, 314
Adenosina, derivados, 11
ADH. *Véase* Antidiurética, hormona
Adicción y motivación, 173, 174
Adipocinas, 448
Adrenalina, 147, 446
  catabolismo, 147
  concentraciones de noradrenalina en sangre venosa de seres humanos, 354
  concentraciones plasmáticas, 353
  efecto en el músculo liso unitario, 116-117
  efectos metabólicos, 355-356
  química, 138
  receptores adrenérgicos, 149-150
  secreción, 147
Adrenérgicos, receptores, 149-150
  acciones en adrenalina y la noradrenalina, 149-150
  activación, 150
  subtipos, 149-150, 355
  uniones del sistema autónomo, 259
Adrenocorticotrópica, hormona
  concentraciones plasmáticas, 367
  deficiencia, 334
  estimulación, 360
  feto, 413
  funciones, 366
  mecanismo de acción, 359
  química y metabolismo, 366
  reactividad de suprarrenales, 366
  respuesta al estrés, 367
  ritmo circadiano, 366-367
  secreción
    aldosterona, 370

efectos de los glucocorticoides, 363
estrés, 364
suprarrenal, 366
Adrenomedulina, 355
Aerofagia, 498
Afasias, 293
anómica, 293
de conducción, 293
Aferentes, 319
Agenesia ovárica, 395
Ageusia, 225
Agnosia, 291
táctil, 164
Agranulocitosis, 150
Agua corporal, componente intracelular, 4
Agudeza
auditiva, 209
visual, 181
Aire alveolar, 634
composición, 634, 648
muestreo, 634
Albinos, 323
Albuminuria, 677
Alcalosis, 5, 645, 714
metabólicas, 5, 645
respiratoria, 645, 659
decompensada, 645
Aldosterona, 362
deficiencia, 373
efecto en Na, actividad de la bomba K ATPasa, 51
regulación del equilibrio de sal, 372
secreción, regulación
efecto en ACTH, 370
efecto renina, 370-371
efectos de angiotensina II, 370-371
efectos en electrólitos, 371-372
estimulación, 369-370
segundos mensajeros, 373
Aldosterona-mecanismo de secreción, 372
Aldosteronismo remediable con glucocorticoides, 370
Alérgica, enfermedad, efectos de los glucocorticoides, 365
α-Receptores adrenérgicos, 149-150
Alimentos, consumo
control, 484-486
mecanismos controladores, 485
ALS. *Véase* Esclerosis, lateral amiotrófica
Alucinógenos, 152
Alveolar, vía, 621, 623-624
parénquima pulmonar, 621
tejido acinar, 621
Alveolo
adulto humano, 625
células epiteliales
tipo I, 623
tipo II. *Véase* Neumocitos granulosos
presión, 628
vía respiratoria, transición celular, 623
Alzheimer, enfermedad
anomalías relacionadas, 290
factores de riesgo, 289-290
prevalencia, 289
signos citopatológicos, 289-290
tratamiento, 142, 289
Amantadina, 142
Amatoxinas, 263
Ambliopía, 187
AMD. *Véase* Degeneración, macular senil
AME, 369
Amenorrea, 410
α-Amilasa salival, 476
Amilopectina, estructura, 476
Amilosa, estructura, 476
Aminoácido excitador e inhibidor
acetilcolina, 145
GABA, 144-145
glicina, 145
glutamato, 140-144
receptores
acetilcolina, 146-147
colinérgicos, 146-147
Aminoácidos, 17
absorción, 480
catabolismo, 19
citoplasma, 18
cuerpo, 17
encontradas en proteínas, 17-18
esenciales condicionales, 17
funciones metabólicas, 20
no esenciales, 17
nutricionales, 17
Aminoácidos β, 12
Aminopiridinas, tratamiento del síndrome de Lambert-Eaton, 132
Amiodarona, 181
Amnesia
anterógrada, 285
retrógrada, 286
Amniocentesis, 395
Amoniaco, sistema de amortiguación, 712
Amortiguación isocápnica, 666
Amortiguadores, 6
AMPA, receptores, 141
glia y neuronas, 143
Anabolismo, 487
Anandamida, 155, 174
Andanadas fásicas, 312, 313
Andrógeno-dependientes, 426
Andrógenos, 362-363, 389, 417
resistencia, 395
Andropausia, 399
Anemia
células falciformes, 560
efectos, 650
Anestesia epidural, 95, 171
Anestésicos locales y fibras nerviosas, 95
Aneuploidía, 15
Anfipática, 463
Angiogénesis
factor de crecimiento endotelial vascular, 570
vasculogénesis, 570
Angiotensina, 598
inhibidores de la enzima convertidora, 538
Angiotensina II, 154
acción sobre el órgano subfornical, 310
actividades sobre la corteza suprarrenal, 53
mecanismo de acción, 359
secreción de aldosterona, 370-371
Angiotensina III, 701
Angiotensinas, circulación
formación y metabolismo, 700
metabolismo, 700
Angiotensinógeno. *Véase* Renina
Anhidrasa carbónica, 644
inhibidores, tratamiento utilizado en glaucoma, 179
Anomalías
aparato reproductor, 411
cromosómicas, 394, 395
genéticas, trastornos causados, 47
Anorexina, 486
Anosmia, 221
congénita, 221
Anoxia, 646
ANP, gránulos, 704
ANP. *Véase* Péptido natriurético, auricular
ANS. *Véase* Sistema nervioso, autónomo
Antibióticos, tratamiento de anosmia, 221
Anticoagulación, mecanismos, 565-566
antitrombina III, 564-565
efecto antiagregante, 564-565
factores de coagulación, 565
heparina, 564-565
plasmina, 564-565
receptores para plasminógeno, 564-565
sistema fibrinolítico, 565-566
trombomodulina, 564-565
Anticoagulantes, 566-567
agentes quelantes, 566
derivados cumarínicos, 566
heparina, 566
Anticoncepción del varón, 421
Anticonceptivos, métodos, 409-410
Anticonvulsivos, 277, 278
Anticuerpos contra los receptores, 63
Antidepresivos
tricíclicos, 150
utilizados para Alzheimer, 289
Antidiurética, hormona, 313, 696
Antígeno de histocompatibilidad humano, HLA-A2, estructura, 76
Antígeno prostático específico, 421
Antígenos
presentación, 75-76
reconocimiento, 75-76
Antihistamínicos, 162
Antiinflamatorios no esteroideos, fármacos
crecimiento axónico después de lesiones, 97
dolor crónico, 165, 166
farmacología, 30
Antimuscarínico, síndrome, 263
Antipsicóticos
esquizofrenia, 150
intoxicación muscarínica, 263
tioridazina, 181
Antivirales, 45
AP-1, 47
Aparato
de Golgi, 34, 44, 483
olfatorio, adaptación, 221
yuxtaglomerular, 672
Aparato digestivo, hormonas, 154, 467
acción integrada, 471
células enteroendocrinas, 467
colecistocinina, 470
gastrina, 467-468
GIP, 472
motilina, 471
péptidos gastrointestinales, 471-472
producción, 468
secretina, 470-471
somatostatina, 471
VIP, 471
Aparato reproductor femenino, 389
anatomía funcional, 400

ciclo menstrual
cambios durante el coito, 402
ciclo
estral, 403-404
ovárico, 399-400
uterino, 400-401
vaginal, 402
ciclos anovulatorios, 401-402
cuello uterino, cambios cíclicos, 402
glándulas mamarias, cambios cíclicos, 402
indicadores de ovulación, 402-403
menstruación normal, 401
control de la función ovárica, 408-410
anticoncepción, 409-410
efectos de la retroalimentación, 408-409
hipotálamo, 408
ovulación refleja, 409
regulación del ciclo, 409
diferenciación sexual aberrante
anomalías cromosómicas, 394
anomalías hormonales, 394-396
embarazo
cambios endocrinos, 412
fertilización e implantación, 411-412
gonadotropina coriónica humana, 412
hormonas placentarias, 412-413
infertilidad, 411-412
injerto fetal, 411
parto, 413
somatomamotropina coriónica humana, 412
unidad fetoplacentaria, 413
embriología
desarrollo de las gónadas, 391
desarrollo del cerebro, 393-394
diferenciación, 392
genitales, 391-393
gametogénesis, 389
hormonas ováricas
acciones, 407
aspectos químicos, biosíntesis, 404
características sexuales secundarias femeninas, 405
efectos
glándulas mamarias, 405
órganos endocrinos, 405
sistema nervioso central, 405
estrógenos sintéticos y ambientales, 406
genitales femeninos, efectos, 404-405
mecanismo de acción, 406, 407
progesterona, 406-407
relaxina, 407-408
secreción, 404, 406-407
hormonas sexuales, 389
hormonas y cáncer, 415
lactancia, 414-415
ciclos menstruales, efectos, 415
desarrollo mamario, 414
inicio, 414
secreción y excreción de leche, 414
pubertad, 396
control, 396-397
precoz y tardía
menopausia, 398-399
precocidad sexual, 397-398
pubertad tardía o ausente, 398
sexo cromosómico
cromatina sexual, 390-391
cromosomas humanos, 390
cromosomas sexuales, 390
trastornos de la función ovárica, trastornos menstruales, 410
Aparato reproductor humano, embriología
desarrollo del cerebro, 393-394
embriología de los genitales, 391-393
gónadas, desarrollo, 391
Aparato reproductor masculino, 417
características anatómicas, 418
embriología
desarrollo de las gónadas, 391
desarrollo del cerebro, 393-394
diferenciación, 392
genitales, 391-393
estructura, 417
función testicular, anomalías
criptorquidia, 426
hipogonadismo masculino, 426
hormonas y cáncer, 426
tumores secretores de andrógenos, 426
gametogénesis y eyaculación
antígeno prostático específico (PSA), 421
barrera hematotesticular, 417-418
erección, 420-421
espermatogonia, 418-419
espermatozoides, desarrollo, 419-420
eyaculación, 421
semen, 420
temperatura, efecto, 420
testículos, función endocrina
acciones, 422-423
características sexuales secundarias, 423
efectos anabólicos, 423
estrógenos, producción testicular, 424-425
inhibinas, 425
mecanismo de acción, 423-424
retroalimentación esteroidea, 425-426
secreción, 422
testosterona, aspectos químicos y biosíntesis, 421-422
transporte y metabolismo, 422
Aparato respiratorio, 634
curva presión-volumen, 629-630, 631
presiones parciales de gases, 634
regiones, 621
vías
alveolos, 621
conductoras, 621
respiratorias altas, 621
APC. *Véase* Células, presentadoras de antígeno
Apnea obstructiva del sueño, 276, 665
Apneusia, 656
Apoptosis
definición, 45
vías, 45
Aporte de oxígeno a los tejidos, 639
APP, 290
Aprendizaje
asociativo, 285
cerebelo, 251
definición, 283
no asociativo, 285
plasticidad sináptica, 286
2-Araquidonil glicerol, 155, 174
Arco reflejo
actividad, 228
componentes, 228
reflejos
monosinápticos, 229
polisinápticos, 229
ARDS. *Véase* Insuficiencia, respiratoria aguda, síndrome
Área
de asociación sensitiva, 170
postrema, 501
Áreas de proyección visual en el cerebro humano, 192
Arginina vasopresina, 311
Argyll Robertson, pupila, 188
Aromatasa, 404, 415
inhibidores, 302
Arritmia sinusal, 527
varón joven y de edad avanzada, 527
Arritmias
auriculares, 529-530
cardiacas, aplicaciones clínicas
arritmias
auriculares, 529-530
tratamiento, 532
ventriculares, 530-531
conducción auriculoventricular acelerada, 531-532
excitación, foco ectópico, 528-529
frecuencia cardiaca normal, 527
marcapasos anómalos, 527-528
reentrada, 529
síndrome del segmento QT largo, 531
Arteria hepática, 473
Arterias basilares, 401
Arterias/venas pulmonares, 636-637
Arteriolas aferentes, 671, 672
Asa
de Henle, 672
operación, 686
de retroalimentación positiva, 90
Ascitis, 509
Asfixia, 664
Astereognosia, 291
Astigmatismo, 188
Astrocitos, 86, 142
protoplásmicos, 86
Ataxia, 252
Atelectasia, 632
Atetosis, 246
ATP. *Véase* Trifosfato de adenosina
Atrésicos, folículos, 399
Atrofia multiorgánica, 256
Atropina, 187, 262, 468
Audición
ondas de sonido, 204-205
transmisión del sonido, 205-206
Auerbach, plexo, 472
Aura, 276
Auscultación, método
presión del manguito, 577
ruidos de Korotkoff, 577
Autorreceptor, 138
AV, nodo. *Véase* Nodo, auriculoventricular
AV, válvulas. *Véase* Válvulas auriculoventriculares
AVP, 311
Axoaxónicas, sinapsis, 123, 129
Axodendríticas, sinapsis, 123
Axón, degeneración del muñón distal, 133-134
Axonema, 40
Axones

mielinizados
conducción, 94
despolarización, 93
motores, ramificación, 130
Axosomática, sinapsis, 123
Azatioprina, para miastenia grave, 132
Azúcares, transporte intestinal, 479

B
Bachmann, haz, 519
Baclofeno
tratamiento ALS, 24
tratamiento CP, 236
Bacterias no patógenas, 472
Balismo, 245
Barbitúricos, 145
Barorreceptores
actividad nerviosa
actividad nerviosa simpática, 589
gasto cardiaco, 589
presión sanguínea sistémica, 588-589
arco aórtico, 587, 590
estimulación, efectos respiratorios, 664
nervio
depresor aórtico, 587
seno carotídeo, 587
núcleo del haz solitario, 588
receptores cardiopulmonares, 587
seno carotídeo, 587, 590
ventrolateral caudal del bulbo raquídeo, 588
Barr, cuerpo, 391
Barrera hematoencefálica, 512
desarrollo, 606-607
entrada de urea, 604, 605
funciones, 606
órganos circunventriculares
angiotensina II, 606
órgano subcomisural, 606
órganos neurohemáticos, 606
zonas quimiorreceptoras, 606
penetración de las sustancias
importancia fisiológica, 605
localización de los diversos transportadores de glucosa, 605
transportadores específicos, 605
trifosfato de adenosina, 605
Barrera hematotesticular, 417
Bartina, 684
Bartter, síndrome, 684
Base débil, capacidad amortiguadora, 6
Bases, 5-6
Basófilos, 68
Bastón
fotorreceptor, componentes, 180
receptor potencial, 182
Bastones
densidad a lo largo del meridiano horizontal, 182
esquema, 181
pigmento fotosensible, 183
secuencia de eventos que participan en la fototransducción, 183-184
bcr-abl, gen de fusión, 54
BDNF, 96
Becker, distrofia muscular, 102
Benzodiazepinas, 145, 262
BER. *Véase* Ritmo, eléctrico básico
β-Receptores adrenérgicos, 149-150
Bezold-Jarisch, reflejo, 592, 662
Bicapa fosfolipídica, organización, 35
Bilirrubinas, 462, 511
hem, conversión, 511
manejo, 511
moléculas de ácido difosfoglucurónico de uridina, 511
Bilis
conducto hepático de seres humanos, 511
conductos hepáticos, comparación, 513
producción, 513
solubilidad del colesterol, 513
Biliverdina, 462
Biosíntesis de esteroides, 358-359
efecto de la deficiencia de enzima, 359-360
precursor, 358
vía intracelular, 354
Blastocisto, 411
Bloqueadores de conductos de calcio, enfermedad de Raynaud, 264
Bloqueo de rama, 528
Bloques moleculares fundamentales
ácido desoxirribonucleico, 12-15
ácido ribonucleico, 15-17
mitosis y meiosis, 15
nucleósidos, nucleótidos y ácidos nucleicos, 12
BMI. *Véase* Índice de masa corporal
BMR. *Véase* Índice metabólico, basal
BNP. *Véase* Péptido natriurético, cerebral
Bohr
ecuación, 633
efecto, 641
Bomba electrógena, 10, 49
Bombesina, 472. *Véase también* Péptido, liberador de gastrina
Bótox, 125
Bowman, cápsula, 671
Bradicardia, 527
sinusal, 527
Bradicardia-taquicardia, 527
Bradicinesia, 245
Brecha aniónica, 646
Brown-Séquard, síndrome, 172
Bulbo raquídeo
caudal ventrolateral, 697
control
columna gris intermediolateral, 587
factores que afectan la actividad del RVLM, 587, 589
factores que afectan la frecuencia cardiaca, 587, 590
frecuencia cardiaca, nervios vagos, 587, 589
reflejo somatosimpático, 587
rostral ventrolateral del bulbo raquídeo, 587
vías básicas, 587, 588
Bulbos
gustativos
células basales, 221, 222
inervados, 221
papilas
fungiformes, 222
lengua de seres humanos, 222
tipos, 221
olfatorios, circuitos nerviosos, 218

C
C, onda, 542
Caderinas, 40
Cajal, células intersticiales, 496
Calbindina-D, proteínas, 378
Calcineurina, 56, 80
Calcio
complejo troponina-tropomiosina, 104
contracción
en músculo liso, 116
muscular, 104-105
corporal total, 386
fototransducción, 184
funciones, 55
gradiente de concentración, 55
manejo en células de mamíferos, 55
metabolismo, 375-376
distribución, 376
factores humorales, 383
humano adulto, 376
segundo mensajero, 55
Calcio-unido a proteínas, 56
Calcitonina, 375
acciones, 382-383
mecanismos de homeostasia de calcio, 383
origen, 382
secreción y metabolismo, 382
Cálculos biliares, 514
Calmodulina, 56
estructura secundaria, 56
Calor
de recuperación, 110
de relajación, 110
Calor corporal, 317
producción
causas, 316
ejercicio, 317
excitación emocional, 317
mecanismos endocrinos, 317
pérdida de calor, 317
equilibrio, 316
Calorías, 487
Calostro y leche, composición, 414
CAM. *Véase* Moléculas, de adhesión celular
Cambios
circulatorios, ejercicio, 549
morfológicos, célula parietal y representación esquemática, 459
CaMK, 54, 56
cAMP. *Véase* Monofosfato de adenosina cíclico intracelular, 462
Campos visuales, 194-195
monocular y binocular, 195
Canabinoides endógenos, 155
analgesia provocada por estrés, 174
Canales de la membrana celular, alteraciones, 286
Canalículos
biliares, 508
intracelulares, 458
Cáncer, aspectos genéticos, 45
Cánceres, hipercalcemia humoral, 382
Capacidad
inspiratoria, 629
pulmonar total, 629
pulmonar vital, 628
vital forzada, 629
Capilares
cortes transversales, 569

esfínteres precapilares, 568-569
exocitosis, 569
fenestraciones, 569
glucocalix endotelial, 569
metaarteriolas, 568
microcirculación, 569
peritubulares, 672
Características sexuales secundarias, 423
masculinas, 423
Carbidopa, tratamiento
en enfermedad de Parkinson, 247
para MSA, 256
Carbohidratos, 483, 490
degradación durante el ejercicio, 109
dieta, 22
estructura y función, 20-21
metabolismo
catecolaminas, 445
glucocorticoides de la corteza suprarrenal, 446
hormona de crecimiento, 446
hormonas tiroideas, 446
hormonas y ejercicio, efectos, 445
Carboxihemoglobina, 651
Cardiopatía congénita cianótica, 649
Cariotipo, 390
Carnitina, 25
deficiencia, 27
Carotídeo, cuerpo, 658
organización, 658
ubicación, 658
CART. *Véase* Cocaína y anfetamina-transcrito regulado
Caspasas, activación, 45
Catabolismo, 487
Catárticos salinos, 466
Catecolaminas, 148-149, 302, 353, 441
biosíntesis y liberación, 139, 148-149
catabolismo, 149
efectos metabólicos, 355-356
regulación de la secreción, 356
semivida, 354
Catecol-O-metiltransferasa (COMT)
inhibidores, utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, 247
CatSper, 420
Causalgia, 165, 166
Cavéolas, 46-47
Cavidad
formación, 399
pleural, 626
espacio pleural, 627
presión, 628
fibras conjuntivas, 626
pleura
parietal, 626
visceral, 626
secreción de gastrina, 468
CBG. *Véase* Globulina transportadora, corticoesteroides
CCK. *Véase* Colecistocinina
receptores, 154
CCK-péptido liberador, 470
CCK 4. *Véase* Tetrapéptido carboxilo-terminal
CD8 y CD4 proteínas
linfocito T, 76
relación con las proteínas MHC-I y MHC-II, 77
Celíaca, enfermedad, 489
Célula
inmunitaria efectora
factores estimulantes de las colonias, 71
granulocitos, 67-68
linfocitos, 69-70
B y T, 70
monocitos, 69
parietal, agonistas, 460
principal renal, 689
Células
β del páncreas, 305
canastilla, 249, 270-271
candelero, 270-271
ciliares
externas, funciones, 207
internas, 207
elementos del citoesqueleto, 38
epitelio intestinal, péptidos cortos, 481
especialización, 33
estrelladas, 249
espinosas, 271
ganglionares retinianas
proyecciones del cuerpo geniculado lateral, 190
respuesta a la luz enfocada en campo receptivo, 185
tipos, 190
gliales
comunicación dentro del SNC, 85-86
tipos, 85-86
granulosas, 672
cerebelosas, 248
hemáticas, glucocorticoides, 364
intercaladas, 672
intersticiales de la médula renal, 672
lúteas, 399
madre
factores que estimulan la producción, 71
hematopoyéticas, proliferación y autorrenovación, 71
marcapasos, complejo pre-Bötzinger, 656
mucosa, 483
parafoliculares, 382
parietales, 459
gástricas, 458
presentadoras de antígeno
complejos proteína del MHC-péptido, 75, 77
interacción entre el linfocito T αβ, 77
tipos, 75
principales, 672
secreción, 46
somáticas, división, 15
T receptoras, 76-77
tiroideas, 338
yuxtaglomerulares, 703
Células insulares
estructura, 430
humano, 430
páncreas de rata, 430
hormonas
efectos, 444
pancreático, organización, 445
polipéptido pancreático, 445
somatostatina, 444-445
Células nerviosas
colinérgicas, 472
excitabilidad durante IPSP, 125
excitación y conducción
conducción antidrómica, 94
conducción ortodrómica, 94
flujos iónicos, 90-91
nivel de activación, 93
potencial de membrana en reposo, 90
potenciales electrotónicos, 93
respuesta local, 93
Centriolos, 34, 40
Centro
neumotáxico, 656
respiratorio, estímulos, 657
Centros organizadores de microtúbulos, 40
Centrosomas, 40
Cerebelo
aprendizaje, 251
conexión tronco del encéfalo, 248
corte mesosagital, 248
corteza cerebelosa. *Véase* Corteza, cerebelosa
daño, 251
división anatómica, 248
divisiones funcionales, 250-251
fibras aferentes, 248-249
organización, 248-250
sistemas aferentes principales, 250
Cerebelosas, enfermedades, 251, 252
Cerebrales, regiones, cálculos aritméticos, 294
Cerebro-cerebelo, 250
Cerebrósidos, 25
Cetoacidosis, 27
Cetoesteroides, 362
17-Cetoesteroides, 362
Cetosis, 437
CFF, 194
CFTR. *Véase* Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística
CGRP. *Véase* Péptido, relacionado con el gen de calcitonina
Chaperones, 18
Cheyne-Stokes, respiración, 665
tipo de, 243
Chiari-Frommel, síndrome, 415
Choque, 547
hipovolémico, 547
obstructivo, 547
raquídeo, 234
resistencia baja, 547
tratamiento, 547
Chvostek, signo, 380
Cianometahemoglobina, 651
Cianosis, 642
Cicatrización de heridas, 82
Ciclo
ácidos tricarboxílicos. *Véase* Ácido, cítrico, ciclo
cardiaco
divisiones, 539
fenómenos, 541
celular
definición, 15
secuencia de eventos, 15
estral, 403-404
Ciclo cardiaco, fenómenos mecánicos
cambios en la presión auricular, 542
contractilidad miocárdica, 545-546
corazón, consumo cardiaco, 550
diástole
duración, 540
tardía, 537

temprana, 538-539
volumen-final, factores que la afectan, 546
ecocardiografía, 543
gasto cardiaco
control integrado, 546-548
factores que lo controlan, 544-545
métodos de medición, 543-544
situaciones diversas, 544
músculo cardiaco
relación longitud-tensión, 545
pulso arterial, 540-542
ruidos cardiacos, 542
sincronización, 539-540
sístole
auricular, 537-538
duración, 540
ventricular, 538
soplos o murmullos, 542-544
Ciclo menstrual
cambios durante el coito, 402
cambios ováricos en comparación con uterinos, 401
ciclo
estral, 403-404
ovárico, 399-400
uterino, 400-401
vaginal, 402
ciclos anovulatorios, 401-402
cuello uterino, cambios cíclicos, 402
glándulas mamarias, cambios cíclicos, 402
indicadores de ovulación, 402-403
menstruación normal, 401
temperatura corporal basal y concentración plasmática de hormonas, 403
Ciclooxigenasa 1 (COX1) y ciclooxigenasa 2 (COX2), 29
Ciclos anovulatorios, 410
Ciclosporina, tratamiento de miastenia grave, 132
Cilios, 40
Cinasa dependiente de calmodulina, 54, 56
Cinc, deficiencia, 490
Cinesina, 39, 89
Cininas
angiotensina-enzima convertidora, 596
calicreínas, 596-597
factor activo, 597
formación, 596-597
lisilbradicinina, 596-597
receptores de bradicinina, 597
Cinocilio, 202
Circuito gamma, 241
Circulación
aspectos cuantitativos, 464
bronquial, 626
enterohepática, 463-464, 510-511
esplácnica. *Véase* Circulación, gastrointestinal (esplácnica)
fetal, 614-617
gastrointestinal (esplácnica), 473
linfática
drenaje linfático, 581-582
funciones, 581-582
vasos linfáticos, 581-582
renal, 674-676
uterina, 614
venosa, 580-581
Circulación cerebral
barrera hematoencefálica
desarrollo, 606-607
funciones, 606
órganos circunventriculares, 605-606
penetración de sustancias, 604-605
flujo sanguíneo cerebral, regulación
autorregulación, 607
flujo sanguíneo en el cerebro, 608
función de la presión intracraneal, 607
función de los nervios vasomotores y sensitivos, 608
método de Kety, 607
inervación
ganglios del trigémino, 603
ganglios esfenopalatinos, 603
neuronas simpáticas posganglionares, 603
péptido intestinal vasoactivo, 57-60
líquido cefalorraquídeo
formación y absorción, 603-604
función protectora, 604
lesiones cefálicas, 604
metabolismo cerebral
captación, liberación de sustancias, 609
consumo de oxígeno, 609
fuentes energéticas, 609
glutamato, eliminación de amoniaco, 610
vasos, 601-602
Circulación coronaria
consideraciones anatómicas
arterias coronarias y ramas, 610
raíz de la aorta, 610
vasos arterioluminales, 610
vasos arteriosinusoidales, 610
venas de Tebesio, 610
diagrama, 610
factores
nerviosos, 612-613
químicos, 612
flujo en los vasos coronarios, 612
gradientes de presión
angiografía coronaria, 611
flujo coronario ventricular, 611
flujo sanguíneo en arterias coronarias izquierda y derecha, 611
miocardio ventricular, 611
radionúclidos, 611
sístole y diástole, 611
Circulación cutánea
hiperemia reactiva, 613
reacción blanca, 613
respuesta triple
dilatación arteriolar, 613
edema local, 613
efecto fisiológico, 613
reacción roja, 613
reflejo axónico, 613
respuestas generalizadas, 613-614
Circulación pulmonar, 627, 628, 635-638
flujo, 635
gravedad, 635-636
presión, 635
razones ventilación/perfusión, 636
regulación del flujo sanguíneo pulmonar, 636-637
vaso sanguíneo, 635
volumen, 635
Cisternas perinucleares, 43
Cistinuria, 480
Cistometría, 691-692
Cistometrograma, 691-692
Citocina-receptor, superfamilia, 72-75
Citocinas
efectos paracrinos locales, 72, 74
quimiocinas, 72-73
receptores, 72
respuesta sistémica, 82
Citoesqueleto
microfilamentos, 38, 39
microtúbulos, 38
Citotrofoblasto, 411
Cl^-, conductos, 48-49
Clatrina-cavéolas, 46
CLD. *Véase* Cloruro/bicarbonato, intercambiador
Clono, 233
Cloruro/bicarbonato, intercambiador, 465
Clostridios, 125
Clozapina, 246
esquizofrenia, 150
CML, 54
CNP. *Véase* Péptido natriurético, tipo C
CNS. *Véase* Sistema nervioso, central
CNTF, 96
CO, intoxicación. *Véase* Intoxicación, monóxido de carbono
CoA. *Véase* Coenzima A
Coagulación, mecanismo, 564-565
factor activo, 565
formación de fibrina, 564
inhibidor de la vía del factor hístico, 565
sistema extrínseco, 565
sistema intrínseco, 565
tromboplastina hística, 565
Cocaína y anfetamina-transcrito regulado, 486
Cociente
de extracción, 675
de intercambio respiratorio, 487
respiratorio, 487-488
Cóclea
cámaras, 200
células ciliadas, 202
estructura, 203
estructura, 200
Codificación sensitiva
definición, 163
duración, 161, 164-165
exploración neurológica, 164, 165
intensidad de la sensación, 161, 164
modalidad, 161, 163
ubicación, 161, 163-164
Coenzima A, 10
derivados, 10
Coenzimas como aceptores de hidrógeno, 11
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, 514
Colecistocinina, 382, 441, 460, 500, 508
secreción, 470
Colelitiasis, 514
Cólera, 467
Colesterol, 358
biosíntesis, 29
desmolasa, 358
enfermedad vascular, relación, 29
esterasa, 482
interacción con clatrina y cavéolas, 47
solubilidad en la bilis, 513

Colesterol y ateroesclerosis, 30
Colículos superiores, 196
Colinérgicos
  nicotínicos, receptores, 134, 146
    acciones de la acetilcolina, 259
  receptores, 146-147
    fenómenos bioquímicos, 146
Colinesterasa, inhibidores, 262
Colipasa, 481
Coloide, 338
Colon, 502
  absorción electrogénica de sodio, 465
  defecación, 504
  humano, 502
  motilidad, 502-503
  secreción de cloruro, 466
  ser humano, 502
  tiempo de tránsito, 503-504
Color de la piel, control, 323-324
Colores, 193
  primarios, 193
Columnas correspondientes al dominio ocular, 191-192
Coma hiperosmolar, 438
Comedones, 406
"Comer células" 46
Compensación respiratoria, 646, 715
Complejo
  distrofina-glucoproteína, 102
  motor migratorio, 496-497
  pre-Bötzinger, 656
    células marcapasos, 656
Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), 489
  genes, 76
Complejos de poros nucleares, 43
Composición iónica específica, conservación, 706
Compuerta, mecanismo de control, 172
Compuestos
  carbamino, 642
  de fosfato de alta energía, 10
Comunicación
  autocrina, 52
  endocrina, 52
  neural, 52
  paracrina, 52
  yuxtacrina, 52
Comunicaciones intercelulares
  mediadores químicos, 53-54
  tipos, 52-53
Concentración
  micelar crítica, 463
  osmolal
    del plasma, 7
    una sustancia en un líquido, 7
Conciencia, tronco encefálico y neuronas, 278, 279
Conducción, 317
  aérea, 206
  auriculoventricular acelerada, 531-532
  cardiaca, sistema, 519
  ortodrómica y antidrómica, 94
  ósea, 206
  osicular, 206
  saltatoria, 94
Conductancia hística, 318
Conductillos pancreáticos, vías de transporte iónico, 462, 463
Conducto
  de Ca^{2+} operado por reserva, 55
  deferente, 417
  hepático, 511
  iónico nicotínico-acetilcolina, modelo tridimensional, 147
  tirogloso, 337
Conductopatías, 49
  musculares, 106
Conductor de volumen, 522
Conductos
  biliares extrahepáticos, 508
  de Ca^{2+} dependientes de voltaje, miocitos cardiacos, 113
  de calcio, 50-55
    miocitos cardiacos, 113
  de K^+ dependientes de voltaje, 48-49
    abertura y cierre, 90-91
    control por retroalimentación, 91, 92
      secuencial, potencial de acción, 91-92
  de Na^+ activados por voltaje
    control por retroalimentación, 91, 92
      secuencial, potencial de acción, 91-92
    distribución espacial, 93
    respuesta a un estímulo despolarizante, 90-91
  de potasio (SK) activados por calcio de pequeña conductancia, 240
  de sodio, 49, 50
    estado inactivo, 90
  epiteliales de sodio, 49, 224, 465
  eyaculadores, 417
  genitales, 392
  potencial de receptor transitorio, 161
  T, 521
Conductos iónicos
  activación de los mensajeros químicos, 53
  distribución, 93
  estructura de múltiples unidades, 48-49
  formación de poros, 49, 50
  regulación de la abertura, 48
  subunidades formadoras de poros, 50
Conexina, 41-42
  enfermedad, 43
  mutaciones, 43
Conexiones intercelulares, 41
  mucosa del intestino delgado, 41
Conexones, 41
Configuración
  relajada (R), 640
  tensa (T), 640
Congestión venosa hepática, 509
Conjuntiva, 177
Cono
  fotorreceptor, componentes, 180
  receptor potencial, 182
Conos
  densidad a lo largo del meridiano horizontal, 182
  esquema, 181
  secuencia de eventos que participan en la fototransducción, 183-184
Consumo de agua
  efectos psicológicos y sociales, 311
  factores que influyen, 310
  osmolalidad plasmática y cambio en el volumen del líquido extracelular, 310
Contracción
  de acción de masa, 502
  tetánica, 105
  ventricular isovolumétrica, 538
Contracción en el músculo liso
  cinasa de la cadena ligera de miosina dependiente de calmodulina, 116
  efectos en mediadores químicos, 116-117
  función del Ca^-, 116
  secuencia de fenómenos, 116
Contracción muscular, 103
  base molecular, 104-105
  flujo de información, 105
  fuente energética
    carbohidratos y lípidos, 109
    fosforilcreatina, 108
    mecanismo de deuda de oxígeno, 109
  longitud-tensión, tensión y velocidad, 107-108
  músculo, 103
  producción de calor, 109-110
  suma, 105, 107
  tipos, 105
    de fibra, 108
Contracciones
  musculares isotónicas, 487
  segmentación, 502
  tónicas, 502
Contractura, 104
Control cardiovascular
  control de la presión arterial por retroalimentación, 586-587
  receptores, 586-587
  venoconstricción, 587
Control cardiovascular, mecanismo
    actividad nerviosa del barorreceptor
      actividad nerviosa simpática, 589
      gasto cardiaco, 589
      presión sanguínea sistémica, 588-589
    autorregulación, 585, 586, 593
    barorreceptor, 590
    barorreceptores
      cayado aórtico, 587, 590
      nervio del seno carotídeo, 587
      nervio depresor aórtico, 587
      núcleo del haz solitario, 588
      receptores cardiopulmonares, 587
      seno carotídeo, 587, 590
      ventrolateral caudal del bulbo raquídeo, 588
    células endoteliales, 594
    cininas
      angiotensina, 596
      calicreínas, 596-597
      factor activo, 597
      formación, 596-597
      lisilbradicinina, 596-597
      receptores de bradicinina, 597
    control bulbar
      columna gris intermediolateral, 587
      factores que afectan la actividad del RVLM, 587, 589
      factores que afectan la frecuencia cardiaca, 587, 590
      frecuencia cardiaca por nervio vago, 587, 589
      reflejo somatosimpático, 587
      rostral ventrolateral del bulbo raquídeo, 587
      vías básicas, 587, 588

control cardiovascular
  control de presión arterial por retroalimentación, 586-587
  receptores, 586-587
  venoconstricción, 587
endotelina-1
  anomalías craneofaciales, 596
  astrocitos y neuronas, 596
  funciones cardiovasculares, 596
  megacolon, 596
  regulación de la secreción, 596
endotelinas, 595
función del barorreceptor
  hipertensión neurógena, 590
  infusión de fenilefrina, 590, 591
  presión arterial, 590
  volumen sanguíneo, 590
hormonas natriuréticas, 597
inervación de los vasos sanguíneos
  esplácnicos, 586
  fibras noradrenérgicas simpáticas, 585-586
  nervios simpáticos, 585-586
  venoconstricción, 586
inervación del corazón
  contracción ventricular, 586
  descarga vagal, 586
  frecuencia cardiaca, 586
  nervios simpáticos posganglionares, 586
  nódulo sinoauricular, 586
  receptores adrenérgicos y colinérgicos, 586
  tejido de conducción del corazón, 586
maniobra da valsalva
  bradicardia, 591
  frecuencia cardiaca, 593
  hiperaldosteronismo, 593
  presión intratorácica, 591
  pujo, 591, 592
  taquicardia, 591
metabolitos vasodilatadores, 593-594
monóxido de carbono, 595
óxido nítrico
  adenosina, 594
  agregación plaquetaria, 594
  arginina, 594
  factor de relajación derivado del endotelio, 594
  función fisiológica, 595
  funciones, 595
  síntesis, 594
prostaciclina, 594
quimiorreceptores centrales, 593
receptores auriculares de estiramiento y cardiopulmonares, 591
reflejo quimiorreceptor periférico
  hemorragia, 593
  ondas de Mayer, 593
  ondas de Traube-Hering, 593
  vasoconstricción, 593
tromboxano A_2, 594
vasoconstricción, 594
vasoconstrictores circulantes
  angiotensina, 598
  líquido extracelular, 598
  noradrenalina, 598
  urotensina-II, 598
Control de calidad, 44-45
Control nervioso de la secreción de la médula suprarrenal, 356
Convergencia y proyección, teoría, dolor referido, 168
Convulsiones
  actividad EEG, 277
  generalizadas, 276, 277
  mutaciones genéticas, 277
  parciales, 276
  tipos, 276-277
  tratamiento, 277-278
COPD, estrategias de tratamiento, 619
Corazón
  actividad eléctrica, 537
    propagación normal, 523
  ley de Starling, 546
  sistema de conducción, 520
Corea, 245-246
Córnea, 177
Coroides, 177
Corrigan, pulso, 540
Corteza
  cerebelosa
    circuitos fundamentales, 249-250
    entradas, 249
    ubicación y estructura de tipos neuronales, 249
  cerebral, estructura, 270
  cerebro y cerebelo
    botón sináptico, 122
    sinapsis, 122
  fenómenos eléctricos, 271
  olfatoria
    cinco regiones, 218-219
    diagrama, 219
  parietal posterior, 238
  premotora, 238
  somatosensitiva primaria, 169
Corteza motora
  axones de las neuronas, 238
  movimiento voluntario
    corteza motora primaria, 237
    corteza parietal posterior, 238
    corteza premotora, 238
    plasticidad, 238
    zona motora suplementaria, 237-238
  organización somatotópica, 238
  primaria, 237
    homúnculo motor, 237
    organización, 237
    técnicas de imágenes, 237
    ubicación, 237
Corteza suprarrenal
  biosíntesis de hormonas, 357
  efectos de la hiperfunción e hipofunción, 372-374
  fetal, 352, 413
  funciones, 351
  hormona
    adultos, 358
    clasificación, 357
    diferencias entre especies, 357-358
    esteroides secretados, 357
    estructura básica, 356
    tipos, 356
  hormonas adrenocorticotrópicas. *Véase* Adrenocorticotrópica, hormona
  secreción, 351-352
Corteza visual primaria, 191-192
  capas, 191
  células nerviosas, 191
  columnas correspondientes al dominio ocular, 191-192
  conexiones con las áreas sensitivas, 192
  distribución en el cerebro del ser humano, 192
  orientación de las columnas, 191
  proyección visual, 192
  respuestas de las neuronas, 191
Corticoesteroides
  comparado con cortisol, potencias relativas, 359
  tratamiento
    anosmia, 221
    en MS, 88
    en MSA, 256
    síndrome de Brown-Séquard, 172
Corticotropas, 322
Corticotropina-hormona liberadora, 314, 486
  funciones, 315
Cortisol
  interrelaciones de libre y unido, 361
  metabolismo hepático, 361-362
  proteína transportadora, equilibrio, 360
  semivida, 360
"Cortocircuito" en la conductancia, 26
Cortocircuitos venoarteriales, 649
Cosquillas, 161, 162
Cotransportador, 478
Cowper, glándulas, 420
CP, 236
  hipotónica, 236
CPAP, 276
Creación de las imágenes, trastornos en el mecanismo, 186-188
  ambliopía, 187
  astigmatismo, 188
  estrabismo, 187
  hipermetropía, 186, 187
  miopía, 187
Creatina, fosforilcreatina, ciclo de la creatinina en el músculo, 108
Crecimiento
  concentración plasmática de la hormona, 330-332
  neuronal, factores que la afectan, 96
  recuperación, 330
  tiroides, factores que modifican, 343
Cretinos, 344
CRH. *Véase* Corticotropina-hormona liberadora
  receptores, 315
Criptas, estructura, 455
Criptorquidia, 426
Crisis
  addisoniana, 373
  convulsivas
    de ausencia, 277
    generalizadas, 277
  generalizadas no convulsivas, 277
Crohn, enfermedad, 75
Cromatina, 42
Cromosomas
  cariotipo, 390, 391
  composición, 42-43
  estructuras, 14, 42-43

sexuales
defectos, 396
falta de disyunción, 394
somáticos, 390
CS, 287
CSF. *Véase* Líquido cefalorraquídeo
Cuantificación de los fenómenos respiratorios, 628-629
volúmenes y capacidades pulmonares, 628-629
Cubiertas y transporte de vesículas, 47
Cuerpo
albicans, 399
hemorrágico, 399
lúteo, 399
Cuerpos
aórticos, 658
ubicación, 658
cetónicos
formación y metabolismo, 26, 27
problemas de salud, 27
lamelares, 623
Curva
de audibilidad humana, 205
de N_2 de una sola respiración, 633
Cushing, síndrome, 364-365
CV. *Véase* Volumen, cierre
CVLM. *Véase* Bulbo raquídeo, caudal ventrolateral

D
Da, 4
DAG, segundo mensajero, 58, 59
Dalton, 4
Daltonismo, 193
Dantroleno, tratamiento en CP, 236
Daño axónico difuso, 284
DBS. *Véase* Estimulación cerebral profunda
Debilidad muscular
ataque autoinmunitario, 132
miastenia grave, 132
Defensinas, 68
Deficiencia congénita de 5α reductasa, 424
Degeneración
hepatolenticular, 246
macular senil, 180, 181
Deglución, 498
Degradación de proteínas
producción, equilibrio, 19
ubicuitina, 19
Dehidroepiandrosterona, 396, 422
Demencia senil, 289
Dendritas, funciones, 128
Densidad postsináptica, 122, 143
Dent, enfermedad, 681
Depleción de potasio, 441
Depresión, 152
a largo plazo, 286-287
atípica, 152
intrínseca, 546
mayor, trastorno, 152
típica, 152
Depuración plasmática por riñones, 676-677
Derivación gástrica quirúrgica, consecuencias, 500
Derivaciones
aumentadas de extremidades, 524
electrocardiográficas unipolares, 524
estándar de las extremidades, 522, 524
Desaminación oxidativa de aminoácidos oxidativos, 19
Desarrollo fetal, linfocitos, 69, 70
Descarga
colinérgica parasimpática y noradrenérgica, 265
masiva en situaciones de estrés, 265
noradrenérgica simpática, 265
Descenso de los testículos, 426
Descerebración mesocolicular, 241
Descomposición del movimiento, 252
Descorticación, 243
Desensibilización, 53, 139, 164
Desequilibrio, 252
entre ventilación y perfusión, 649
Desfibrilador, 531
Deshidratación, 700
Deshidrogenasa glutámica, 712
Desincronización, 273
Desintoxicación, reacciones, 509-510
Desipramina utilizada en el tratamiento de cataplejía, 276
Desmielinizantes, enfermedades, 88
Desmina
músculo estriado, 101
relacionada con miopatías, 102
Desmosomas, características, 41
Desnervación o supersensibilidad, 134
Desoxicorticoesterona, 357
Desoxihemoglobina, curvas de cuantificación comparativa, 644
Desplazamiento de cloruro, transporte de dióxido de carbono, 643
Despolarización
axones mielinizados, 93, 94
células ciliadas, 202
proceso, 537
Desyodación, fluctuaciones, 342
Detección de olores, anomalías, 221
Deuda de oxígeno, 109, 665
Dextrina límite α, 476
DHEA. *Véase* Dehidroepiandrosterona
secreción, 360
DHEAS. *Véase* Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)
DHPR, 104
DHT. *Véase* Dihidrotestosterona
Diabetes
insípida, 698
central, 698
nefrógena, 698
juvenil, 447
metahipofisiaria, 441
metatiroidea, 441
Diabetes mellitus, 430, 435, 447
insulinodependiente, 447
juvenil, 447
metabolismo de las grasas, 437
no dependiente de insulina, 435
tipo 2, 447, 448
tipos, 447
Diacilglicerol como segundo mensajero, 58, 59
Diafragma, segmentos, 624-625
Diasquisis, 284
Diástole
duración, 540
tardía, 537
temprana, 538-539
Diazepam utilizado en tratamiento de CP, 236
Dicrómatas, 193
Dietilamida de ácido lisérgico, 152
Diferencia de potencial, 90. *Véase también* Potencial de membrana
Diferenciación sexual
aberrante, anomalías
cromosómicas, 394
hormonales, 394-396
trastornos, 395
Dificultad respiratoria del infante, síndrome, 632
Difusión
aniones difusibles, 8
definición, 6
facilitada, 48
membrana alveolocapilar, 634-635
no iónica, 8, 712
Digestión, 476-477
de lípidos
mucosa intestinal, 482
procesamiento intracelular, 482
de proteínas, 479-480
Digitálicos, empleo, 522
Dihidropiridina, receptores, 104
Dihidrotestosterona, 423
diagrama, 424
1,25-Dihidroxicolecalciferol, 375, 376, 378
Dilución de indicador, método, 543
Dineína axonémica, 40
Dineínas, 39
citoplásmicas, 39
Dinucleótido de nicotinamida y adenina, 11
Dióxido de carbono, transporte, 641-644
amortiguación en la sangre, 643-644
cloruro, 643
curvas de disociación, 643
curvas de respuesta, 661
distribución espacial en la sangre, 643
equilibrio acidobásico, 643
sangre, 641-642
transporte de gas, 643
Discinesia
ciliar primaria, 40
tardía, 246
Discinética, cp, 236
Discos intercalados, 112
Discriminación olfatoria, 220
Disdiadococinesia, 252
Disfunción
diastólica, 546-548
efecto, 548
sistólica, 546
efecto, 548
Disgenesia
gonadal, 332, 395
túbulos seminíferos, 395
Disgeusia, 224
Dislexia, 292
Dismenorrea, 410
Dismetría, 252
Disnea, 647
Disosmia, 221
Displasia broncopulmonar, 652
Dispositivos intrauterinos, 409
Distimia, 152
Distribución y flujos iónicos, 103
Distrofia
miotónica, 106
muscular, 102
simpática refleja, 166

Disulfiram, 174
Diuresis osmótica, 686-687
Diuréticos, 4
  mecanismos de acción, 689-690
DMT1. *Véase* Transportador, de metal divalente 1
DNA. *Véase* Ácido, desoxirribonucleico
  mitocondrial, 36
    enfermedades provocadas por anomalías, 45
Dolor
  agudo, 165
  clasificación, 165
  crónico, 165
  definición, 165
  epicrítico, 161
  hiperalgesia y alodinia, 165-167
  inflamatorio, 162, 165, 166
  neuropático, 165, 166
  profundo y visceral, 167
  protopático, 161
  rápido, 161
  referido, 168
  talámico, síndrome, 172
  transmisión, modulación
    analgesia provocada por estrés, 173-174
    funciones de sustancia gris y del tronco del encéfalo, 173
    procesamiento de la información en el asta dorsal, 172-173
  vísceras, 167
Dominancia cerebral, 290-291
Donnan, efecto, 8
  distribución de iones, 9
Dopamina, 150
  biosíntesis y liberación, 148-149
  función fisiológica, 356
  metabolismo, 150
  química, 138
  recaptación, 150
  receptores, categorías, 151
Down, síndrome, 395
2,3-DPG, 641
  efectos en la sangre fetal y almacenada, 642
DTR, 229
Duchenne, distrofia muscular, 102
Dulce-receptores, 224

E

Ebner, glándulas, secreción de lipasa lingual, 481
ECF. *Véase* Líquido extracelular, volumen
ECG. *Véase* Electrocardiograma
ECL, células. *Véase* Enterocromafines, células
Ecocardiografía sin penetración corporal, 543
Ecografía, 514
Edema
  causas, 3-4, 582
  cerebral de grandes alturas, 649
  pulmonar de grandes alturas, 649
  tratamiento, 4
EDRF, 117
EEG. *Véase* Electroencefalograma
Efecto de cascada, 636
Eicosanoides
  leucotrienos y lipoxinas, 30
  prostaglandinas, 29-30
Einthoven, tríangulo, 522
Ejercicio, efectos, 664-666
  representación diagramática, 666
  tejidos, cambios, 666-667
  tolerancia y fatiga, 667
  ventilación, cambios, 664-666
EJP, 133
Electroacupuntura, 173
Electrocardiográficos, hallazgos
    cambios en la composición iónica de la sangre, 534-535
    infarto de miocardio, 532-534
Electrocardiograma, 537
  bipolar, 524
  bloqueo cardiaco, 528
  corazón, actividad eléctrica, propagación, 523
  derivaciones bipolares de extremidades, 526
  electrodo activo o explorador, 522
  Haz de His, electrograma, 526-527
  intervalos, 524
  líquidos corporales, 522
  monitor, 527
  normal, 524-525
  ondas, 524
  unipolar (V), 524
  vector cardiaco, 526
Electrocorticograma, 271
Electroencefalograma
  piel cabelluda, 272
  ritmos α y β, 273
  usos clínicos, 275
Electrograma del haz de His, 526-527
Electrólitos
  definición, 4
  humanos normales, 369
  organización, 5
  secreción de aldosterona, 371-372
  sujetos con enfermedades corticosuprarrenales, 369
Electromiografía, extensor y flexor largo del pulgar, 111
Elementos
  reguladores, gen, 14
  sinápticos, funciones, 122-123
Embarazo
  cambios endocrinos, 412
  fertilización e implantación, 411-412
  flujo sanguíneo uterino, 614
  gonadotropina coriónica humana, 412
  hormonas placentarias, 412-413
  infertilidad, 411-412
  injerto fetal, 411
  parto, 413
  somatomamotropina coriónica humana, 412
  unidad fetoplacentaria, 413
Embden-Meyerhof, vía, 21
Eminencia media, 309
Enanismo, 332
  psicosocial, 332
Encefalopatía hepática, 510
Endocitosis, 44, 46
  fagocitosis, 46
  mediada por clatrina, 46
  pinocitosis, 46
  tipos, 46
Endocrinas, células, 470
Endometrio, 401
Endopeptidasas, 479
Endotelina-1, 595-596
  anomalías craneofaciales, 596
  astrocitos y neuronas, 596
  funciones cardiovasculares, 596
  megacolon, 596
  regulación de la secreción, 596
Energía, producción
    oxidaciones biológicas, 11
    vía de Embden-Meyerhof, 22-23
Enfermedades de origen ciliar, 40
Enfoque del punto donde se origina la luz, 186
Enlaces
  peptídicos, formación, 17-18
  proteínicos con lípidos de la membrana, 35
Enoftalmos, 263
Enterocinasa, 479
Enterocromafines, células, 457-458
Enteroendocrinas, células, 467
Envejecimiento y acomodación, 188
Enzima germinativa convertidora de angiotensina, 418
Enzimas
  digestivas, 475
    pancreáticas, 460, 462
    principales, 461
  lisosomas, 37
  membrana celular, 35
Epidídimo, 417
Epífisis, 384
Epilepsia, 276
  mutaciones genéticas, 277
Epitelio
  olfatorio
    bulbos olfatorios, 218
    cavidad nasal, 219
    estructura, 218
    neuronas sensitivas olfatorias, 217
      axones, 218
      dendrita, 217
      ubicación, 217
  poroso, 679
  seminífero, 419
  transporte, 51
EPSP. *Véase* Potencial postsináptico, excitador
Equilibrio
  acidobásico, 645
    respuestas ventilatorias a los cambios, 659
    valores
      HCO_3^-, 645
      PCO_2, 645
      plasma pH, 645
  energético, 488
Equivalencia eléctrica, 4
Equivalentes, 4
ERCP. *Véase* Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
Erección, 420-421
Eritrocitos
  características, 555, 557
  crecimiento de células, 554-557
  deficiencia de 5α reductasa, 395
  elementos celulares, 555
  formación y destrucción, 555, 557
  producción, 71
Eritropoyesis, 706
  células madre hematopoyéticas, 554
  células sanguíneas, 554
Eritropoyetina, 706
  concentración sanguínea, 706

estructura y función, 706
fuentes, 706-707
regulación de la secreción, 707
ERPF. *Véase* Flujo, plasmático renal, efectivo
ER-tumores positivos, 302
ERV. *Véase* Volumen, reserva, espiratoria
Escape, fenómeno, 370, 371, 689
Esclerosis
lateral amiotrófica, 68, 142, 240
múltiple, 88, 89
Esclerótica, 177
Esfínter
esofágico inferior, 499
extrínseco, 498
uretral
externo, 692
interno, 691
Esfínteres, 453
Esófago, 498
trastornos motores, 499
Espacio muerto, 632-633
Espacios intercelulares laterales, 672, 680
Espástica, CP, 236
Espermatogénesis, 417, 420
Espermatogonia, 418
Espermatozoide humano, 419
Espermatozoides
capacitación, 420
eyaculación, 420
Espinocerebelo, 250
Espiración, 628
Esquizofrenia, 150
Estado
de ánimo, trastornos, 152
de ayuno. *Véase* Jugo gástrico
Estado de sueño-vigilia
mecanismos neuroquímicos, 278
formación reticular del mesencéfalo, 278
GABA, 278, 279
histamina, 278, 279
melatonina, 279-280
neuronas RAS, actividad recíproca, 278-279
melatonina, 279-280
transición, 278
Estenosis, 542
Estereocilios, 202
Estereognosis, 164
Esteroides, 357
gonadales
clasificación, 357
distribución, 422
estructura básica, 356
tipos, 356
hormonas, tiroideas, diferencias, 300
sexuales en mujeres, 405
Esteroidógenas suprarrenales, enzimas, nomenclatura, 360
Esteroles, 25
Estimulación
gradual del nervio renal, respuestas renales, 676
médula espinal, 171
Estimulación cerebral profunda, tratamiento
ataxia, 252
enfermedad de Parkinson, 247
Estímulo
condicionado, 288
no condicionado, 288
Estímulos
nociceptivos, 162
que afectan la secreción de gastrina, 470
Estiramiento adicional, reflejo miotático inverso, 233
Estómago, 499-501
anatomía, 457
células secretoras de ácido, 468
intestino delgado, motilidad intestinal, 502
motilidad intestinal, 500
regulación, 500
secreciones glandulares, 457
vómito, 500-501
Estornudo, 662
Estrabismo, 187
Estral, 403
Estrato funcional, 401
Estreñimiento, 503
Estrés, efectos de glucocorticoides, 364
Estrés-analgesia provocada, 173
Estriaciones
músculo cardiaco, 111-112
músculo estriado
filamentos delgados, 101
filamentos gruesos, 101
identificación con letras, 101
Estrógeno-dependiente, 415
Estrógenos, 363, 383, 389
biosíntesis y metabolismo, 404
receptores, 302
Estructura
cuaternaria de la proteína, 18
primaria de una proteína, 18
terciaria de la proteína, 18
Estructuras subcorticales en la navegación en seres humanos, 294
Etapas del sueño
distribución, 275
sueño NREM, 273-274
sueño REM, 273
imágenes PET, 275
movimientos oculares rápidos, 275
ondas durante EEG, 274
potenciales fásicos, 275
Etiocolanolona, 362
Etosuximida, 277
Exceso de hormona paratiroidea, enfermedades, 381
Exceso de insulina
mecanismos compensadores, 438-439
síntomas, 438
Excitación
cardiaca, origen y propagación, 522
consideraciones anatómicas, 519-520
músculo cardiaco, propiedades, 520-521
potenciales de marcapaso, 521
sexual, 402
Excitotoxinas, 142
Exocitosis, 44, 46, 68
dependiente de Ca^{2+}, 46
Exopeptidasas
carboxipeptidasas del páncreas, 480
pancreáticas, 480
Exploración neurológica, 164, 165
Explosión respiratoria, 68
Expulsión ventricular, 538
Exteroceptores, 217
Extirpación quirúrgica
gigantismo y acromegalia, 326
tratamiento de la enfermedad de Parkinson, 247
Extremidad fantasma, dolor, 171

F

Factor
de saciedad, 486
derivado del endotelio, relajación, 117
neurotrófico derivado del cerebro, 96
transformador del crecimiento α, 52
Factores de crecimiento, 61-62
alteración de la actividad génica, 61, 62
endotelial vascular, 399
receptores, 61-62
tipos, 61-62
Factores
estimulantes de las colonias, 71
hematopoyéticos de crecimiento, 71
$FADH_2$, generación del ciclo del ácido cítrico, 22
Fagocitosis, 46, 68
Faringe, movimiento del alimento, 498
Fascicular/trifascicular, bloqueo, 528
Fase proliferativa, 401
Fatiga, 667
Fenilcetonuria, 149
Fenilefrina, 263
Fenitoína, 277
Fenobarbital, 145
Feocromocitomas, 356
Ferroportina, 484
Ferroportina 1, 484
Fertilización, 410-411
in vitro, 412
mamíferos, 411
FFA. *Véase* Ácidos grasos, libres
FGFR3, 332
Fibras
aferentes, conexiones centrales, 230
miocárdicas, 520
noradrenérgicas, 520
paralelas, 249
posganglionares y preganglionares simpáticas, proyección, 257
retinohipotalámicas, 278
vagales aferentes, inhiben la descarga respiratoria, 657
Fibras musculares, 99
clasificación, 108
contracción isométrica, 107
despolarización, 103, 104
intrafusarias, 229
longitud y tensión, relación, 107-108
respuesta eléctrica a la estimulación, 105
sistema sarcotubular. *Véase* Sarcotubular, sistema
unidad motora, 110
Fibras nerviosas, 94-95
auditivas, potenciales de acción, 207
efecto de la anestesia local, 95
mamíferos, 94
posganglionares noradrenérgicas y colinérgicas, efectos de la estimulación, 264
sensitivas, clasificación numérica, 95
susceptibilidad al bloqueo de conducción, 95
tipo y funciones, 94-95

Fibrilación
auricular, 529, 530
ventricular, 530
Fibroplasia retrolenticular, 652
Fibrosis
pulmonar, 630, 631
quística, 624
conducto regulador de la conductancia transmembrana, 466
Fick
ley de difusión, 6
método directo, 543
principio, 543
Fiebre
animales homeotérmicos, 319
patogenia, 319
producida por citocinas, 319
Filamentos intermedios, 38, 39
Filtración, 52
glomerular, tasa, 669, 673, 676-677, 700
control, 677
factores que afectan, 679
normal, 677
Fisiología
del crecimiento, 329-330
efectos hormonales, 330
función de la nutrición, 329
niños y niñas, 329
normal y anormal, 331
del hueso, 383
crecimiento óseo, 383-384
estructura, 383
formación y resorción óseas, 385-386
osteopatía, 386-387
renal, 669
sináptica, 140
Fisostigmina, tratamiento en la intoxicación muscarínica, 263
Flato, 498
Flavoproteína-citocromo, sistema, 11
Florizina, 681
Flujo
de corriente local, axón, 93
plasmático renal, 674
efectivo, 675
Flujo sanguíneo cerebral, regulación
autorregulación, 607
flujo sanguíneo en el cerebro
actividad en el cerebro humano, 608
hemisferios, 608
imagen por resonancia magnética, 608
sustancia gris, 608
tomografía por emisión de positrones, 608
función de la presión intracraneal, 607
función de los nervios vasomotores y sensitivos, 608
método de Kety
factores que afectan el flujo sanguíneo cerebral, 607
principio de Fick, 607
Fluoxetina, tratamiento en MSA, 256
Foco ectópico, 529
Folículo esférico, 337-338
Folículoestimulante
hormona
acciones, 331
constituyentes, 330-331
receptores, 331
semivida, 331
secreción de la hormona, 419
Folículos primordiales, 398
Fondo de ojo, 180
primate normal, 181
Formación intramembranosa, 383
Fosfatidilcolina, 462, 513
Fosfatidilinositol, metabolismo en las membranas celulares, 59
Fosfato de dinucleótido de dihidronicotinamida y adenina, 11
Fosfodiesterasa, 59, 117
Fosfolípidos, 25
Fosforilación
celular, enzimas involucradas, 53-54
oxidativa, 11
complejo enzimático, 36
mitocondrial, 36
Fosforilcreatina, 108
Fósforo, metabolismo, 376
Fotorreceptores, 159
conos y los bastones, 180, 181
receptores potenciales, 182
secuencia de eventos, 183-184
Fototerapia, 279
Fototransducción de los bastones y los conos, 183-184
FP. *Véase* Ferroportina
Fracción
de expulsión, 538
de filtración, 678
Fraccionamiento y oclusión, 234
Fragmento proglucagon mayor, 442
Franja supresora, 242
Frank-Starling, ley, 546
efecto de la contractilidad miocárdica, 548
Frecuencia
cardiaca, 542
de sonido audible para el ser humano, 205
Friedreich, ataxia, 252
Fructosa, metabolismo, 24-25
Fructosa 6-fosfato, 24-25
FSH. *Véase* Folículoestimulante, hormona
receptor, mutuaciones, 331
secreción. *Véase* Folículoestimulante, secreción de la hormona
Fuerza-duración, curva, 92
Fuerzas que actúan sobre los iones, 9
Función
cardiaca con el ejercicio, 549
fagocítica, trastornos, 72
tubular, 679-688
Función ovárica
control, 408-410
anticoncepción, 409-410
componentes hipotalámicos, 408
efectos de la retroalimentación, 408-409
ovulación refleja, 409
regulación del ciclo, 409
trastornos menstruales, 410
Función renal, 671-691
acidosis, 691
acuaporinas, 683
anatomía funcional, 671-674
asa de Henle, 683-684
autorregulación del flujo sanguíneo renal, 676
cápsula, 673
circulación renal, 674-676
consumo de oxígeno, 676
control
anómalo de Na^+, 691
reflejo, 692-693
diuresis
de agua, 689
osmótica, 686-687
diuréticos, 689-690
efectos
desaferenciación, 693
desnervación, 693
efectos humorales, 688-689
esteroides, 690
transección de la médula espinal, 693
trastornos de la función renal, 690-691
eliminación de agua libre, 688
equilibrio glomerulotubular, 682-683
filtración glomerular, 676-679
flujo sanguíneo renal, 676
flujos sanguíneos, 674-675
fracción de filtración, 678
función
tubular, 679-688
urea, 686
funciones de los nervios renales, 675-676
inervación de los vasos renales, 673-674
intoxicación hídrica, 689
linfáticos, 673
llenado de vejiga, 691
mecanismo
de contracorriente, 685-686
de transporte de la glucosa, 681
mecanismos de reabsorción y secreción tubulares, 679
nefrona, 671-672
permeabilidad, 677
presión
hidrostática, 678
osmótica, 678
vasos renales, 675
propiedad
de concentración, 690-691
de dilución, 690-691
reabsorción
glucosa, 680-681
sodio, 679-680
regulación
excreción de agua, 89
excreción de potasio ionizado, 689
excreción de sodio, 688-689
flujo sanguíneo renal, 675
relación de la concentración de orina, 687-688
retroalimentación tubuloglomerular, 682-683
tamaño del lecho capilar, 678
tasa de filtración glomerular (GFR), 676-677
cambios, 678
control, 677
transporte
activo secundario, otros ejemplos, 681
de agua, 683
PAH, 681-682
túbulo
distal, 684
proximal, 683
túbulos colectores, 684-685
uremia, 691
vaciamiento de vejiga, 691-692

vasos sanguíneos, 672-673
vejiga, 691-693
Función testicular, anomalías
criptorquidia, 426
hipogonadismo masculino, 426
hormonas y cáncer, 426
tumores secretores de andrógenos, 426
Función visual
adaptación a la oscuridad, 194
campos visuales, 194-195
colículo superior, 196
frecuencia crítica de fusión, 194
movimientos oculares, 195-196
visión binocular, 194-195
Funduplicatura, 499
Fusión, frecuencia crítica, 194
FVC. *Véase* Capacidad, vital forzada

G
GABA, 144-145
esquema, 144
farmacología, 141
formación, 144
química, 138
receptores
estimulación de bajo nivel en el sistema nervioso central, 145
propiedades farmacológicas, 144-145
subtipos, 144-145
Gabapentina, 277
dolor crónico, 166
gACE. *Véase* Enzima germinativa convertidora de angiotensina
Galactorrea, 415
Galactosa
absorción deficiente, 478
metabolismo, 24
transporte, 478
Galactosemia, 25
Gametogénesis, 389, 417
antígeno prostático específico, 421
barrera hematotesticular, 417-418
erección, 420-421
espermatogonia, 418-419
espermatozoide, desarrollo, 419-420
eyaculación, 421
semen, 420
temperatura, efecto, 420
Ganciclovir, 45
Ganglio
basal
enfermedad de Parkinson, 245-246
funciones, 245-246
organización, 243-24
principales conexiones, 244
transtornos, 246
vías bioquímicas, 245
linfático, anatomía, 69
paravertebral, 257
simpático, 257
Gas
alveolar, ecuación, 634
transporte, 643
Gases, propiedades, 633
Gasto cardiaco, 544
condiciones, efecto, 544
control integrado, 546-548
determinación, 544
factores que controlan, 544-545
interacciones, 546
métodos de medición, 543-544
situaciones diversas, 544
Gastrina, 468, 471
liberación, 460
precursor, 468
receptores, 470
Gastrointestinal, sistema, 475
Gatos con descerebración mesocolicular, rigidez de descerebración, 241-242
GBG. *Véase* Globulina transportadora, esteroides, gonadales
GDNF, 96
Gen
definición, 14
eucariota, estructura básica, 14
mutaciones, 14
proteína codificada, 14
Generador del patrón de control respiratorio, 656
Género genético, determinación, 390
Genes de supresión tumoral (p53 gen), 45
Genética masculina, 390
Genitales externos y femenino en comparación con masculino, 393
Genitosuprarrenal, síndrome, 360, 372
Genoma mitocondrial, interacciones entre el genoma nuclear, 36
Germinativa, 701
GFR. *Véase* Filtración, glomerular, tasa
GHB, tratamiento en la cataplexia, 276
Gibbs-Donnan, ecuación, 8
Gigantismo, 305
acromegalia, 326
Ginecomastia, 415
GIP. *Véase* Péptido, inhibidor gástrico
Glándula
gástrica, estructura, 457
suprarrenal, médula y las zonas de la corteza, 353
tiroides
anatomía, 337-338
folículo esférico, 337-338
histología, 338
lóbulos, 337
Glándulas
endocrinas, cambios, 333
paratiroides
acciones, 380
anatomía, 379
cáncer, hipercalcemia, 382
mecanismo de acción, 380-381
proteína relacionada con hormona paratiroidea, 382
PTH, síntesis y metabolismo, 379-380
regulación de la secreción, 381-382
salivales, 454
Glasgow, escala de coma, 284
Glaucoma, 179, 180
ángulo
abierto, 179
cerrado, 179
tratamiento con bloqueadores adrenérgicos, 179
Glicentina, polipéptido similar a, 442
Glicina
efectos excitadores como inhibidores en el sistema nervioso central, 130, 145
farmacología, 141
química, 138
Globo pálido, 243-244
Globulina transportadora
corticoesteroides, 360
niveles, 361
esteroides
gonadales, 404, 422
sexuales, 422
hormona sexual, 301
Glomerulotubular, mecanismos de equilibrio, 682, 683
Glomérulo
detalles estructurales, 673
diagrama, 703
Glomo, 658
células, 658
Glotis, 626
GLP-1/2. *Véase* Polipéptido similar al glucagon 1 y 2
Glucagon, 429, 442, 472
acción, 442-443
aspectos químicos, 442
mecanismos, 443
metabolismo, 443
razón molar de insulina/glucagon, 444
regulación de la secreción, 443-444
secreción, factores, 443-444
Glucocorticoides, 383
efectos
antiinflamatorios y antialérgicos, 365
farmacológicos y patológicos, 364-365
fisiológicos, 363-364
infecciones bacterianas, 365
metabolismo y excreción, 361-362
regulación de la secreción, 366-368
tratamiento en SCI, 235
unión, 360-361
Glucogénesis, 21
Glucogénicos, 23
Glucógeno, 488
almacenamiento, 509
durante el ayuno, 24
síntesis y degradación, 23, 24
sintasa, 23
Glucogenólisis, 21
Glucólisis, 21
aerobia y ejercicio, 109
anaerobia y ejercicio, 109
Gluconeogénesis, ciclo del ácido cítrico, 19, 20
Glucosa, 478
ayuno, 20
catabolismo, 20-21
degradación durante el ejercicio, 109
estructura, 20
fosforilación en célula, 20-21
molecular, 48
plasma. *Véase* Plasma, glucosa
transportadores, 48, 432, 478
mamíferos, 433
transporte, 478
transportador de glucosa, 48
Glucosilación avanzada, productos finales, 447
Glucosiladas de fosfatidilinositol (GPI), anclas, 35
Glucuronil transferasa
deficiencia, 512
sistema, 512
GLUT. *Véase* Glucosa, transportadores

GLUT 1, deficiencia, 444
GLUT 4, transportadores, cíclico, 433
Glutamato
  captación hacia las neuronas y la glía, 139-140
  daño excitotóxico, 142
  farmacología, 141
  niveles excesivos, 142
  nociceptivo, 161
  química, 138
  receptores
    de AMPA o kainato, 142
    farmacología, 144
    fenómenos bioquímicos, 140-143
    metabótropos, 141-142
    subtipos, 141-142
  receptores ionótropos
    propiedades, 141, 142
    subtipos, 141-142
  vías para la síntesis, 140-141
Glutamiltranspeptidasa γ, 513
Glutaminasa, 712
Glutatión, 513
GMP, cGMP cíclico, 61
GnRH. *Véase* Gonadotropinas, hormonas liberadoras
GnRH-neuronas que secretan, 315
Goldblatt, hipertensión, 704
Golgi
  células, 249
  órganos tendinosos, reflejo miotático inverso, 232, 233
Golpe de poder de la miosina en el músculo estriado, 104
Gonadotropas, 322
Gonadotropina
  carbohidrato, 330-331
  coriónica humana, 412
Gonadotropinas, hormonas liberadoras, 314-315, 396
  FSH-actividad estimulante, 315
Gota, 13
GPCR. *Véase* Receptores acoplados a proteína G
GRA, 370
Graaf, 399
Gradiente
  de concentración, 6, 9, 50
  químico, 6, 9, 48
  térmico, 317
Granulocitos
  basófilos, 68
  eosinófilos, 68
  gránulos citoplásmicos, 67
  neutrófilos, 67-68
  producción, 71
Gránulos de zimógeno, 460
Granulosa, células, interacciones, 404
Grasa
  blanca, depósitos, 26
  neutra, 26
  parda, 26
Grelina, 472, 486
GRH, 314
Gris periacueductal, 173
GRP. *Véase* Péptido, liberador de gastrina
GRPP. *Véase* Glicentina, polipéptido similar a
GTP, generación del ciclo del ácido cítrico, 22
Guanilato ciclasa, 61
  diagrama, 61
Guanilina, 472
Gustación. *Véase* Gusto
Gustducina, 222
Gusto
  clasificación, 217
  modalidades
    receptores, 222-224
    tipos, 222-223
  reacción y fenómenos de contraste, 224-225
  receptores
    tipos, 222
    transducción de señales, 222-224
  sentido. *Véase* Bulbos, gustativos
  vías, 222, 223

H
Habituación, 286
Haces
  reticuloespinales, 239
  vestibuloespinales, internos y externos, 239-240
Haldane, efecto, 642
Hartnup, enfermedad, 480
Havers, sistemas, 383
Haz
  corticobulbar, 238-239
    función en el movimiento, 239
    orígenes, 239
  corticoespinal
    estructura, 239
    externo y ventral, 238
    función en el movimiento, 239
    orígenes, 238-239
  espinotalámico ventrolateral, 170-171
  de His, 519
  olivococlear, 207
  rubroespinal, 240
HBE. *Véase* Electrograma del haz de His
hCG. *Véase* Gonadotropina, coriónica humana
HDL, 28
Hefaestina, 484
Helicotrema, 200
Hematoma intracraneal, 284
Hemianopsia, 190
Hemibloqueo o bloqueo fascicular, 528
Hemidesmosoma y las adherencias focales, 41
Hemidesmosomas, 41
Hemisferio cerebral
  áreas que intervienen en el reconocimiento de caras, 293-294
  derecho humano, 191
Hemisferios
  diferencias anatómicas, 291
  especialización, 291
  representacional y categórico, lesiones, 291
Hemo, 484, 639
Hemoglobina, 644
  afinidad por el oxígeno, factores que la afectan, 640-641
  carboxihemoglobina, 557
  catabolismo, 557-558
    anemia por deficiencia de hierro, 558
    biliverdina, 557-558
    fototerapia, 558
  curvas de disociación, comparación, 642
  feto, 557
  hem, 555
  metahemoglobina, 556-557
  oxigenada, curvas de cuantificación comparativa, 644
  oxihemoglobina, 555-556
  reacción, 639-640
  representación en diagrama de las subunidades, 555, 560
  síntesis, 557, 559
Hemorragia, 696
Hemosiderina, 484
Hemosiderosis, 485
Hemostasia
  anomalías, 566, 567
  anticoagulantes, 566-567
    agentes quelantes, 566
    derivados cumarínicos, 566
    heparina, 566
  mecanismo de coagulación, 564-565
    factor activo, 565
    formación de fibrina, 564
    inhibidor de la vía del factor hístico, 565
    sistema extrínseco, 565
    sistema intrínseco, 565
    tromboplastina hística, 565
  mecanismos de anticoagulación, 565-566
    antitrombina III, 564-565
    efecto antiagregante, 564-565
    factores de coagulación, 565
    heparina, 565
    plasmina, 564-565
    receptores para plasminógeno, 564-565
    sistema fibrinolítico, 564-566
    trombomodulina, 564-565
  respuesta a la lesión, 564
  resumen de reacciones, 564
Henderson-Hasselbalch, ecuación, 6
Henle, asas, 683-684
Hepatocito, 508
Hering-Breuer, reflejos, 662
Hermafroditismo verdadero, 394
Hernia, 243
  central, 243
Herring, corpúsculos, 312
Heterorreceptor, 138
Heterotrimérica G-proteínas, 56-57. *Véase también* Proteínas G
  composición, 58
  señalización celular, 59
Hexosa, vía de monofosfato, 21
Hexosas, 477
Hibernación del miocardio, 545
Hidrolasas
  ácidas, lisosomas, 37
  del borde en cepillo, 454
Hidroxiapatitas, 383
Hidroxibutirato gamma, utilizado en el tratamiento de cataplexia, 276
Hidroxicolecalciferoles, 377-378
  aspectos químicos, 377-378
  mecanismo de acción, 378
  regulación de la síntesis, 378-379
5-Hidroxitriptamina. *Véase* Serotonina
Hierro, absorción, 483-484
  intestinal, 484
Hígado
  acino, concepto, 509
  anatomía funcional, 507-509
  circulación hepática, 509
  esquema de la anatomía, 508

excreción
metabolismo, amoniaco, 512
sustancias, 512
función amortiguadora de glucosa, 510
funciones, 509-511
bilis, 510-511
ictericia, 511
metabolismo y desintoxicación, 509-510
metabolismo y excreción de la bilirrubina, 511
síntesis de proteínas plasmáticas, 510
sistema glucuronil transferasa, 512
transportadora y metabólica, 507
sangre, 507, 510
síntesis, 507
sistema biliar
colecistocinina, efectos, 513-514
formación de bilis, 513
secreción biliar, regulación, 513
vesícula biliar
funciones, 513
visualización, 514
Hiperaldosteronismo, 372
secundario, 372
Hiperalgesia y alodinia, 165-167
Hipercalcemia, 382
humoral de cánceres, 382
osteolítica, 382
Hipercapnia, 651-652, 660
Hiperemia, 472
Hiperestimulación ovárica, síndrome, 330-331
Hiperfunción, 426
Hiperglucemia, 436
Hipermetropía, 186, 187
Hipernatremia, 310
Hiperosmia, 221
Hiperosmolalidad, 8
Hiperplasia suprarrenal
congénita, 359-360
lipoide congénita, 360
Hiperpnea, 647
Hiperprolactinemia, 398
Hipersecreción "inadecuada" de la hormona antidiurética, síndrome, 698
Hipersensibilidad por desnervación, 110, 134
Hipertensión
pulmonar, 636
renal, 704
Hipertermia, 319
maligna, 106, 320
Hipertiroidismo
causas, 345
síntomas, 345
Hipervitaminosis A, 490, 492
Hipervitaminosis D, 492
Hipervitaminosis K, 492
Hipestesia, 221
Hipo, 663
Hipoacusia, 209, 210
conductiva, 209
inducida por ruido, 210
formas monógenas, 210
neurosentiva, 209
sindrómica, 210
Hipoacusias por conducción y neurosensitiva, pruebas, 211
Hipocampo y lóbulo temporal medial, 288
Hipocapnia, 652
Hipocretina, 276
Hipófisis
anatomía, 322
anterior. *Véase* Adenohipófisis
células secretoras de hormonas, 322-323
esquema de la formación, 322
funciones, 321
histología, 322
hormonas secretadas, 321
lóbulos anterior e intermedio, 308
prolactina, 321
relación de hipotálamo, 308, 309
Hipófisis posterior, hormonas
biosíntesis, 311
secreción, 311-312
transporte intraneuronal, 311
vasopresina y oxitocina, 311
Hipogeusia, 224
Hipoglucemia, 438-439, 446-447
hipocetónica, 27
Hipogonadismo hipogonadotrópico, 316, 426
Hipomenorrea, 410
Hiponatriemia, 698
Hipopotasemia, 433-434
Hiposmia, 221
Hipospadias, 360
Hipotalámicos, trastornos, 316
Hipotálamo
conexiones aferentes y eferentes, 307-308
esquema, 308
estimulación, 309
funciones, 309
e hipófisis, conexiones nerviosas, 308, 309
mecanismos reguladores, 309
relación con la función del sistema autónomo, 309-310
relaciones de la hipófisis, 308, 309
sistema intrahipotalámico, 308
ubicación, 307
Hipotensión ortostática, 256
Hipotermia, 320
Hipotiroidismo, 64, 344
congénito, 344
valoración por laboratorio, 305
Hipovolemia, efecto, 697
Hipoxemia, 647-648
aclimatación, 648
definición, 647
disminución de la presión barométrica, efectos, 647
enfermedades que la causan, 648-650
arterial y venosa, 649
desequilibrio entre ventilación y perfusión, 649-650
respiración de oxígeno, 647-648
síntomas hipóxicos, 647-648
Hipoxia, 646-647
anémica, 647, 650
histotóxica, 647, 651
isquémica, 651
o por estancamiento, 647
tratamiento con oxígeno, 651
Hirschsprung, enfermedad, 503
Histamina, 153, 162
Histamínico-1 receptor (H_1-receptor), antagonistas, 58
Histamínico-2 receptor (H_2-receptor), antagonistas, 58
Histéresis, 630
Histoquímica de hibridación *in situ*, 138
Holter, monitor, 527
Homeostasia del yodo, hormonas tiroideas, 338-339
Homeostasis
amoniaco de todo el organismo, 512
electrólitos y, hormona de crecimiento, 325
hormonas que contribuyen, 303
Homeotérmicos, animales, 316
temperatura corporal, 316
Homúnculo
motor, 237
sensitivo, 170
Hormona
excesiva, relacionadas con enfermedades, 305
liberadora de la hormona de crecimiento, 314
liberadora de la hormona luteinizante, 314
Hormona de crecimiento
biosíntesis y propiedades químicas, 324
concentraciones, 324
efectos
directos e indirectos, 327
crecimiento, 324
metabolismo de carbohidratos, 325
metabolismo de grasas, 325
proteínas, 325
especificidad de especie, 324
fisiología del crecimiento, 329-330
homeostasis, 325
insensibilidad, 332
metabolismo, 324
niveles en plasma, 324
receptor (GHR), 324
dimerizado, vías señalizadoras activadas, 325
secreción
control hipotalámico y periférico, 328-329
control por retroalimentación, 328
estímulos que la afectan, 328-329
variaciones diurnas, 328
somatomedinas, interacción, 325-327
unión, 324
Hormonas, 470. *Véase también* hormonas específicas
biosíntesis en la corteza suprarrenal, 357
efectos, 383
hipotalámicas, secreción, 308
libres y hormona SBP, 301
mecanismo de acción, 302-303
medulares, estructura y función, 353-354
natriuréticas, 704-706
acciones, 705
neuronales, 311
peptídicas, 299
precursores, 300
péptido, 299
radioinmunoanálisis, 304
receptoras, mutaciones, 305
receptores, 303
secreción, 300-301
sexuales, 389, 417
significado, 299
síntesis
y procesamiento, 300
zona glomerular, 358
transporte sanguíneo, 301-302
trópicas, 321

Hormonas hipofisiotrópicas
consecuencias clínicas, 315-316
estructura, 315
hormona liberadora de prolactina, 315
neurotransmisoras, 315
receptores, 315
secreción de hormonas adenohipofisiarias, 314-315
significado, 315-316
sitio de neuronas que secretan, 315
tipos, 314-315
Hormonas ováricas
acciones, 407
aspectos químicos, biosíntesis, 404
características sexuales secundarias femeninas, 405
estrógenos sintéticos y ambientales, 406
genitales femeninos, efectos, 404-405
glándulas mamarias, efectos, 405
mecanismo de acción, 406, 407
órganos endocrinos, efectos, 405
progesterona, 407
relaxina, 407-408
secreción, 404, 406-407
sistema nervioso central, efectos, 405
Hormonas tiroideas, 383
actividad biológica, 338
calorigénesis, 346-347
efecto del Na, K ATPasa actividad de la bomba, 51
efectos fisiológicos, 345, 346
aparato cardiovascular, 347-348
catecolaminas, 348
cerebro, 348
crecimiento normal, 348
metabolismo de carbohidratos, 348
metabolismo de colesterol, 348
músculo estriado, 348
sistema nervioso, 348
esteroides, diferencias, 300
fluctuaciones en la desyodación, 342
homeostasia del yodo, 338-339
mecanismo de acción, 345-346
metabolismo, 342
secreción, regulación, 343-345
síntesis y secreción, 339-341
transporte, 341-342
Horner, síndrome, 261, 263
Horripilación, 318
Hp. *Véase* Hefaestina
HSC, proliferación y autorrenovación, 70
5-HT. *Véase* Serotonina
receptores. *Véase* Serotoninérgicos, receptores
Huesecillos auditivos, 199-200
esquema, 206
Hueso
cortical, 383, 384
formación endocondral, 383
trabecular
estructura, 384
normal vs. hueso trabecular, 386
Huntington, enfermedad, 246
daño detectable inicial, 246
Huso muscular
aferentes, respuestas dinámicas y estáticas, 231
carga, 230-231
descarga, efecto, 231
elementos esenciales, 229
función, 230-231
mamífero, 230
terminaciones sensitivas, 229

I
IC. *Véase* Canalículos, intracelulares
Ictericia
bilirrubina, 511
obstructiva, 514
IDDM. *Véase* Diabetes mellitus, insulinodependiente
IDL, 28
IJP, 133
Imipramina, tratamiento para la cataplejía, 276
Implantes cocleares, 210
Impulsos
nerviosos. *Véase* Potenciales de acción
sistema nervioso autónomo, respuestas de órganos efectores, 264-265
In vitro, fertilización, 411
Incontinencia por rebosamiento, 693
Índice de masa corporal, 486
Índice metabólico, 487
basal, 488
factores que afectan, 488
máximo, 488
peso corporal, 488
Inervación
extrínseca, 466-467
recíproca, 232, 655
Inervación de los vasos sanguíneos
fibras noradrenérgicas simpáticas, 585-586
nervios simpáticos, 585-586
venas esplácnicas, 586
venoconstricción, 586
Inervación del corazón
contracción ventricular, 586
descarga vagal, 586
frecuencia cardiaca, 586
nervios simpáticos posganglionares, 585-586
nódulo sinoauricular, 586
receptores adrenérgicos y colinérgicos, 586
tejido de conducción del corazón, 586
Inervaciones
parasimpáticas, 265
simpáticas, 265
Infarto de miocardio, 532-534, 612
Inflamación, 81-82
piel, 82
secuencia de reacciones, 81, 82
Información visual, transformación, 185
Infranodal, bloqueo, 528
Ingesta de líquidos. *Véase* Consumo de agua
Inhaladores, efectos en el músculo liso, 117
Inhibición
postsináptica, 128
retroalimentaria, 249
Inmunidad
adquirida, 71, 74-75, 77
activación de linfocitos T y B, 71, 74-75
representación en diagrama, 77
base genética, 78-79
celular, 75
citocinas, 72-73
defensas activadas, 71-72
humoral, 75
inmunoglobulinas, 77-78
innata, 71, 72-74
defensas activadas, 71
Drosophila, 73
inmunidad adquirida, 71-72
primera línea de defensa contra infecciones, 72
linfocitos B, 77
presentación de antígeno, 76
receptores de linfocitos T, 76-77
reconocimiento de antígenos, 75-76
secretora, 78, 481
sistema de complemento, 73
Inmunitario de la mucosa, sistema, 472-473
Inmunodepresión, 448
Inmunodepresores, fármacos
miastenia grave, 132
tratamiento del clono, 233
Inmunoglobulina intravenosa, tratamiento en síndrome de Lambert-Eaton, 132
Inmunoglobulinas, 40, 78
antígenos bacterianos y virales, 78
clases, 78
componente básico, 77-78
componentes polipeptídicos, 77-78
estimulantes del tiroides, 305
inmunoglobulina G, 78
Inmunohistoquímica, 138
Inmunosimpatectomía, 96
Inmunoterapia, utilizado en tratamiento del síndrome de Lambert-Eaton, 132
Insomnio, 279
Inspiración, 628
Insuficiencia
cardiaca, 538
congestiva, tratamiento, 538
diastólica, 538
gasto alto, 538
hipofisiaria
causas, 334
efectos, 333-334
renal, aguda, 547
respiratoria aguda, síndrome, 651
sistólica, 538
suprarrenal, 363, 373
primaria, 373
secundaria, 373
terciaria, 373
Insulina, 429, 434, 479
acciones principales, 432
actividad insulínica en sangre, 431
biosíntesis y secreción, 431
deficiencia
acidosis, 437
cambios en el metabolismo de proteínas, 436-437
coma, 438
efectos de la hiperglucemia, 436
efectos, 438
intracelular de glucosa, efectos, 436
metabolismo de las grasas en la diabetes, 437
metabolismo del colesterol, 438
tolerancia a la glucosa, 435-436
efecto anabólico, 434
efecto del Na, actividad de la bomba K ATPasa, 51
efectos, 431, 432
hipoglucemiante, 434
preparaciones, 432-433

relación con el potasio, 433-434
transportadores de glucosa, 432
estructura y especificidad de especie, 430-431
factores de crecimiento similares a la insulina
comparación, 327
estructura, 326
mecanismo de acción, receptores, 434-435
metabolismo, 431
receptores, 434-434
respuestas intracelulares, 434
sensibilidad, 333
Insulina, secreción, 440
factores que afectan, 439
regulación, 439
cAMP, 440-441
derivados de proteínas y grasas, 440
hipoglucemiantes, 440
hormonas intestinales, 441
nervios del sistema autónomo, efecto, 441
respuestas de células B, cambios a largo plazo, 441-442
Insulinoma, 446
Integrinas, 40
Intercambiador aniónico 1, 643
Intercambiadores de contracorriente, 685
Interleucinas, 71, 72, 74
Internalización, 53
Interneuronas
colinérgicas y los impulsos dopaminérgicos inhibidores, descarga excitadora, 248
inhibidoras, 270-271
Intestino
capas funcionales, 454
corto, síndrome, 489
delgado
motilidad intestinal, 502
secreción de cloruro, 466
tiempo de tránsito, 503-504
epitelio, 454
sustancias, transporte normal, 458
Intolerancia a la lactosa, tratamiento, 477
Intoxicación
aguda por plaguicidas, 262
monóxido de carbono, 651
muscarínica, 263
setas venenosas, 263
Intrahipotalámico, sistema, 308
Invertebrados, temperatura corporal, 315
Ion hidrógeno, concentración, 713
acidosis metabólica, 715
alcalosis metabólica, 716
amortiguador, 714
compensación renal, 715
equilibrio hidrógeno, 714
nomograma Siggaard-Andersen, 716-717
Iones
de cloruro
fuerzas que actúan, 9
neuronas motoras espinales de los mamíferos, 9
potencial de equilibrio, 9
hidratados, tamaños, 48
de potasio
cambios en la conductancia de la membrana, 90-91
diferentes concentraciones de iones de sodio, 91-92
molecular, 48
músculo estriado, 103
neuronas motoras espinales de los mamíferos, 9
potencial
de equilibrio, 9
de membrana, 9, 91
transporte activo, 51
de sodio
cambios en la conductancia de la membrana, 90-91
molecular, 48
músculo estriado, 103
neuronas motoras espinales de los mamíferos, 9
transporte activo, 51
IOP, 179
IPSP. *Véase* Potencial postsináptico, inhibidor
IRDS. *Véase* Dificultad respiratoria del infante, síndrome
Irritación de la mucosa, 501
IRV. *Véase* Volumen, reserva, inspiratorio
Ishihara, gráficas, 193
Isohídrico, principio, 6
Isomaltasa, 476
Isométricas, contracciones, 105
Isotónicas
contracciones, 105
preparación muscular, 107
soluciones, 7
IUD. *Véase* Dispositivos intrauterinos

J

JAK-STAT, vía, transductoras de señales, 61, 63
JAK2-STAT, vías, 324
Janus, tirosinas cinasas, 61, 63
JG, células. *Véase* Células, yuxtaglomerulares
Jugo gástrico, 457
Jugo pancreático
alcalino, 460
composición, 462
enzimas, 460, 461
humano normal, composición, 462
regulación, 462

K

Kainato, receptores, 141
Kaspar Hauser, síndrome, 332
Kayser-Fleischer, anillos, 246
KCC1. *Véase* Potasio/cloruro, cotransportador
Kent, haz, 531
Klinefelter, síndrome, 395
Kölliker-fuse, núcleo, 656
Krebs, ciclo. *Véase* Ácido, cítrico, ciclo
Kupffer, células, 508, 510
Kussmaul, respiración, 437, 659

L

L, conductos, 521
Laberinto. *Véase* Oído, interno
membranoso, 200
óseo, 200
vestibular, 212
Lacis, células, 703
Lactancia, 414-415
ciclos menstruales, efectos, 414-415
desarrollo mamario, 414
inicio, 414
secreción y excreción de leche, 414
Lactosa, 476
digestión en el borde en cepillo, 478
Lactotropas, 322
Lambert-Eaton, síndrome, 132
Lámina
basal, 36. *Véase también* Membrana celular
epifisiaria, 384, 385
Láminas β, 18
Laron, enanismo, 332
Latidos
prematuros, corazón, 529
ventriculares prematuros, 530
LDL, 28
L-dopa, 332
Lenguaje
áreas en el hemisferio categórico, 292
fisiología, 292-293
trastornos
afasias, 293
tartamudeo, 293
Leptina, 397
LES. *Véase* Esfínter, esofágico inferior
Lesión
cerebral traumática, 284
local, 81-82
médula espinal, 234
neurona motora superior, 233
Lesiones
corticales localizadas, 294
endocárdicas, 534
hemisferios representacional y categórico, 291
Leucemia
factor inhibidor, 96
mieloide crónica, 54
Levodopa, 142, 149
tratamiento
enfermedad de Parkinson, 247
MSA, 256
Lewy, cuerpos, 247
Leydig, células, 392, 425
células intersticiales, 417
LH. *Véase* Luteinizante, hormona
LHRH, 314
Lidocaína, dolor crónico, 166
LIF, 96
Línea celular glial, factor neurotrófico derivado, 96
Linfocitos, 472
citolíticos naturales, 69, 73
desarrollo fetal, 69, 70
torrente sanguíneo, 69
Linfocitos B, 69
agotamiento, 441
función de las citocinas, 77
maduración, sitios de bloqueo congénito, 81
de memoria, 70, 77
respuestas a largo plazo, 441-442
subtipo T_H2, 77
Linfocitos T
activación de inmunidad adquirida, 71, 76-77
citotóxicos, 70
cooperadores-efectores, 70
maduración, sitios de bloqueo congénito, 81
de memoria, 70
polipeptídicos, 76

proteínas CD8 y CD4, 76
tipos, 69-70
Lípidos, 481-483
absorción de la grasa, 482-483
ácidos grasos. *Véase* Ácidos grasos
de cadena corta, 483
celulares, tipos, 26
células, 26, 27
degradación durante el ejercicio, 109
dieta que se procesan por lipasas pancreáticas, 28
digestión de las grasas, 481-482
esteatorrea, 482
estructurales, 26
importancia biológica, 25
plasmáticos, 26, 28
transporte, 26, 28
Lipodistrofia congénita, 448
Lipoproteínas, 28
alta densidad, 28
baja densidad, 28
densidad intermedia, 28
muy baja densidad, 28, 490
Líquido cefalorraquídeo, 648, 714
formación y absorción
composición, 603
endotelio capilar coroideo, 603
flujo global, 603
lámina cribiforme, 603
líquido extracelular, 603
presión, 603, 604
vellosidades aracnoideas, 603
función protectora
deficiencia de líquido cefalorraquídeo, 604
membranas en el cerebro, 604
trabéculas aracnoideas, 604
lesiones cefálicas, 604
Líquido extracelular, 3, 5, 598
características, 3
clasificación, 3
composición iónica, 695
conservación de la tonicidad, 695
mecanismos, 696
conservación del volumen, 699-700
volumen, 547
Líquido intersticial, 3, 5
Líquidos
corporales
capacidad amortiguadora, 4-6
compartimientos, 3-4
organización, 5
transcelulares, 5
Lisina vasopresina, 311
Lisosomas
definición, 37
enzimas, 37
Lisosómicas, enfermedades, 37
Lóbulo
frontal, lesiones, 294
posterior hormonas, síntesis, 311
temporal, memoria, 285
Longitud-tensión, relación
deslizamiento de filamentos de la contracción muscular, 107-108
músculo cardiaco, 114-115
tríceps, 107
Lou Gehrig, enfermedad, 240
Lovastatina, 29
Lown-Ganong-Levine, síndrome, 532
LTP. *Véase* Potenciación, a largo plazo
Luteinizante, hormona, 304
acciones, 333
constituyentes, 330-331
receptores, 333
secreción episódica, 408
semivida, 331
Luteólisis, 409
Luz intestinal, 475
LVET. *Véase* Tiempo de expulsión ventricular izquierda

M

M, células. *Véase* Micropliegues, células
Machado-Joseph, enfermedad, 252
Macrófagos, 67, 69
alveolares pulmonares, 624
Macroglia, 85-86
Macrosomía, 444
Mácula, 180
densa, 672, 682, 703
Maculopatía, 181
Malabsorción, 489
Maltasa, 476
Maltosa, 476
Maltotriosa, 476
Mama, cáncer, 302
Mamotropas, 322
Mantenimiento de la postura, vía del tronco del encéfalo
externa, 240
media, 239-240
Manubrio, 200
MAOI, 152
Marcapaso cardiaco, 519
Martillo hidráulico, pulso, 540
Masculinización, 372
Masticación, 497
Mastocitos, 67, 68-69, 153
McCune-Albright, síndrome, 411
MDMA, 152
Mecánica corporal, 111
Mecanismo
contráctil, músculo estriado, 99-100
electroneutral, 465
fotorreceptor, 182
Mecanismo de creación de las imágenes, 185
anomalías frecuentes, 186-188
ambliopía, 187
astigmatismo, 188
estrabismo, 187
hipermetropía, 186, 187
miopía, 187-188
principios de óptica, 185-186
Mecanismos
de control nervioso, 311
nerviosos para el color, 194
reguladores químicos, 657
Mecanorreceptores, 159
células ciliadas, 202
cutáneos
impulso, 162-163
nervio sensitivo, 160
tipos, 160
Mediadores químicos
neurotransmisores y neuromoduladores, 138
receptores, 138
respuesta al daño de los tejidos, 167
Medicina molecular, 45
Médula
espinal, transección, 235
ósea. *Véase* Eritropoyesis
suprarrenal
ganglio simpático, 351
hormonas, 351
morfolofía, 352-353
secreciones, 351
vida fetal, 352
Megacolon aganglionar, 503
Meiosis, 15
Meissner, corpúsculos, 160
Melanocitos α, hormona estimulante, 412
Melanóforo, 323
Melanopsina, 185
Melanotropinas
biosíntesis, 323
funciones fisiológicas, 323
Melatonina
estado de sueño-vigilia, 279-280
secreción, 278
síntesis, ritmos diurnos de los compuestos, 280
Memantina, 142
tratamiento en la enfermedad de Alzheimer, 289
Membrana
alveolocapilar, difusión, 634-635
mitocondrial, transporte de protones a través de la membrana mitocondrial interna y externa, 11
plasmática. *Véase* Membrana celular
postsináptica, receptores concentrados en cúmulos, 138
Membrana celular, 34, 43
clatrina-cavéolas, 46-47
composición, 34
enzima, 35
permeabilidad, 47-48
pinza de parche, 47
potencial de membrana, 90
procariotas y eucariotas, 34
propiedades de solubilidad, 34
proteínas integrales, 34-35
Membranas hialinas, enfermedad, 632
Memoria
base neurológica, 286
cerebro, vínculo, 285
corto plazo, 285
almacenar en la neocorteza, 288
declarativa, 283
episódica, 284
explícita o declarativa, 283
formas, 285
implícita, 284
largo plazo, 285
procesamiento, 284
semántica, 284
trabajo, 288
transferencia intercortical, 287
Menarquia, 396
Menopausia, 398-399
masculina. *Véase* Andropausia
Menor utilización periférica, 435
Menorragia, 410
Mensajeros químicos
comunicación intercelular, 52-53
mecanismo de acción, 53-54

receptores, 53
reconocimiento por las células, 53
tipos, 52
Menstruación, 399
Merkel, células, 160
Mesangio, células, 671
relajación, 678
Mesocortical, sistema, 150
Metabólico, síndrome, 448
Metabolismo
agua
acciones glucocorticoides, 364
e insuficiencia hipofisiaria, 333-334
cerebral
captación, liberación de sustancias, 609
consumo de oxígeno, 609
eliminación de glutamato, y amoniaco, 610
fuentes energéticas, 609
energético, 487-489
caloría, 487
cociente respiratorio, 487-488
equilibrio energético, 488
índice metabólico, 487
factores que afectan, 488
intermediario, acciones de los glucocorticoides, 363
Metabótropos
receptores, 138
receptores de glutamato
activación, 143
subtipos, 143
Metahemoglobina, 651
3,4-Metilendioximetanfetamina, 152
Mexiletina, 166
mGluR. *Véase* Metabótropos, receptores de glutamato
MHC. *Véase* Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)
Miastenia, 106
congénita, 106
grave, 106, 132
Micción, 669
Micelar, 463, 482
Micetismo, 263
Microfilamentos, 38
composición, 39
estructura, 39
Microglia, 85, 167
Micropliegues, células, 481
MicroRNA, 16
Microscopia de luz, célula hipotética, 34
Microsoma, 34
Microtúbulos
composición, 38
estructuras, 38-39
fármacos, 38-39
Microvellosidades, 458
Mielina tubular, 623
Mifepristona (RU 486), 407
Mineralocorticoides, 351
aldosterona. *Véase* Aldosterona
efectos secundarios del exceso, 370
exceso aparente, 369
mecanismo de acción, 368-369
relación de los receptores con los glucocorticoides, 369
Mioepiteliales células, contracción, 313
Mioglobina, 641
curvas de disociación, comparación, 642
Miopatías metabólicas, 102
Miopía, 187-188
Miosina, 39-40
músculo estriado, 101
poder en el músculo estriado, 104
Mióticos, 187
MIS. *Véase* Müller, sustancia inhibidora
Mitocondria
componentes involucrados de la fosforilación oxidativa, 36
funciones, 36
genoma, 36
Mitocondriales, enfermedades, 36, 37
Mitosis, 15
Mixedema. *Véase* Hipotiroidismo
Moco cervical, 402
Modalidades
monógenas de hipoacusia, 210
sensitivas, 159, 160
Modificación postranscripcional
cadena polipeptídica, 18-19
pre-mRNA, 15-16
reacciones, 18
Moduladores selectivos del receptor de estrógenos, 406
Molécula de agua
momento de dipolo, 4
peso molecular, 48
red de puentes de hidrógeno, 4
Moléculas
de adhesión celular, 34
clasificación, 40
funciones, 40
nomenclatura, 40
que emiten olores, 220
Moles, 4
Mongolismo. *Véase* Down, síndrome
Monoamina microvesicular, transportador, 139, 149
Monoaminaoxidasa, inhibidores, 152
Monoaminas
adrenalina, 147
ATP, 153
catecolaminas, 148-149
dopamina, 150
histamina, 153
noradrenalina, 147
receptores
adrenérgicos, 149-150
serotoninérgicos, 152
secretadas en las uniones sinápticas, 142
serotonina, 151-152
sinapsis
noradrenérgicas, 150
serotoninérgicas, 152-153
Monocitos activados por citocinas, 69
Monofosfato de adenosina cíclico, 376
activación, 60
formación y metabolismo, 60
segundo mensajero, 59-60
toxinas bacterianas, 60
3′,5′-monofosfato de adenosina cíclico, 460, 472, 521, 702
Monofosfato de guanosina cíclico, 61, 117
Monoxihemoglobina de carbono. *Véase* Carboxihemoglobina
Mosaicismo, 394
Motilidad gastrointestinal, 497
colon, 502-503
defecación, 504
motilidad, 502-503
tiempo de tránsito, 503-504
complejo motor migratorio, 496-497
estómago, 500-501
intestino delgado
motilidad intestinal, 502
tiempo de tránsito, 503-504
perfiles, 496
peristaltismo, 495-496
ritmo eléctrico básico, 496
segmentación y mezcla, 496
segmento específico
aerofagia y gas intestinal, 498-499
boca y esófago, 497
deglución, 498
esfínter esofágico inferior, 498
masticación, 497
Motilina, 471
Motivación y adicción, 174
Motores moleculares
cinesina, 39
dineínas, 39
miosina, 39-40
Movilidad progresiva, 420
Movimiento
en círculo, 529
función del sistema corticoespinal y corticobulbar, 239
periódico de las extremidades, trastorno, 276
Movimiento voluntario
control, 237
función del sistema de haces corticoespinal y corticobulbar, 239
vía del tronco del encéfalo involucrada
externa, 240
interna, 239-240
Movimientos
coreiformes hipercinéticos, 246
oculares, 195-196
MPGF. *Véase* Fragmento proglucagon mayor
mRNA, transcripción, 15, 16
MRP-2. *Véase* Proteína de resistencia a múltiples fármacos 2
MSH. *Véase* Melanocitos α, hormona estimulante
MTOC, 40
Mucosa intestinal, digestión y paso de lípidos, 482
Muerte celular programada. *Véase* Apoptosis
Muesca dicrótica, 540
Müller, sustancia inhibidora, 390
Multiplicadores de contracorriente, 685
Muñón distal, 97
Músculo
auricular, 537
elemento contráctil, 545
gastrocnemio humano, micrografía electrónica, 111
ventricular, comparación, 521
Músculo cardiaco
estriaciones, 111-112
histología, 520
isoformas, 114
metabolismo, 115
micrografía electrónica, 112

morfología, 111-112
potencial de acción, 113
potencial de membrana en reposo, 113
relación longitud-tensión, 114-115, 545
respuesta contráctil, 113-114
respuestas eléctricas, 520
terminación nerviosa, 133
Músculo estriado
actinina y miosina, 101
características eléctricas, 102-103
contracción. *Véase* Contracción muscular
desnervación, 110
distribución y flujos iónicos, 103
eficiencia mecánica, 109
estriaciones transversales, 101
fibras musculares, 99
fuerza, 111
mamíferos, 100
respuestas eléctrica y mecánica, 103
mecánica corporal, 111
mecanismo contráctil, 99-100
oído medio, 200
proteínas, 99-100
relación longitud-tensión, 107-108
relajación, 264-265
unidad motora, 109
vía que une SNC, 256
Músculo liso
acoplamiento de excitación-contracción, 116
actividad
eléctrica, 115-116
mecánica, 115-116
contracción
cinasa de la cadena ligera de miosina dependiente de calmodulina, 116
efectos en mediadores químicos, 116-117
función del Ca^{2+}, 116
secuencia de fenómenos, 116
efectos sobre el potencial de membrana, 116-117
estriaciones, 114
excitación excesiva en las vías respiratorias, 117
fármacos, 117
gastrointestinal, BER, 497
generación de fuerza, 118
inervación, 117-118
intestinal, agentes sobre el potencial de membrana, 116-117
multiunitario, efectos en mediadores químicos, 116-117
músculo cardiaco y músculo estriado, comparación, 115
neuronas autonómicas posganglionares, 133
plasticidad, 118
relajación de los mecanismos celulares, 117
terminación nerviosa, 132
tipos, 115
útero, efectos de la oxitocina, 313
vascular
contracción y relajación, 567-568
mecanismo de cerrojo-puente, 567
Músculos
axiles y distales, control
haz corticobulbar, 238-240
haz corticoespinal, 238
movimiento, 239
control
haces corticoespinales, 238
haz corticobulbar, 238-239
movimiento, 239
distales, control, 240
haces corticoespinales, 238
haz corticobulbar, 238-239
movimiento, 239
espiratorios, 626
inspiratorios, 625
intercostales externos, 625
respiración, 624-626, 632
Mutaciones
puntuales, 14
receptores con pérdida de la función, 63, 64
MV. *Véase* Microvellosidades
MVV. *Véase* Ventilación, voluntaria máxima

N

N,N-dimetiltriptamina, 152
Na, K ATPasa. *Véase* Sodio-potasio adenosina trifosfatasa (Na, K ATPase)
Na, K ATPasa-factor inhibidor, 706
Na^+/I^-, transporte paralelo, 339
NAD^+. *Véase* Dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADH, generación del ciclo del ácido cítrico, 22
$NADP^+$, 11
NADPH, oxidasa, activación, 68
Narcolepsia, 276
Natalizumab, tratamiento en esclerosis múltiple, 88
NEAT. *Véase* Termogénesis por actividad que no es ejercicio
Nefrona, 671-672
diagrama, 672
Nefronas
corticales, 672
yuxtamedulares, 672
Nefropatía
diabética, 447
poliquística dominante autosómica, 684
Negroestriatal, sistema, 150
Neocorteza
célula piramidal, 270-271
interneurona, 270-271
Neostigmina, tratamiento en miastenia grave, 132
Nervio, músculo liso, 117-118
Nervios
aferentes, efecto de la PCO_2, 658
erectores, 421
periféricos
composición, 94
daño, 97
sensibilidad a la hipoxia y a los anestésicos, 95
Neumocitos granulosos, 623
Neumonía por broncoaspiración, 626
Neurofisina, 311
Neurogénesis, 287
Neuroglucopénicos, síntomas, 438
Neurolépticos, fármacos, 246
Neuromoduladores, 137, 145
centrales, sistemas conectados de manera difusa, 140
Neurona
cortical, respuestas eléctricas del axón y las dendritas, 272
motora con axón mielinizado, 86
motora espinal, 110
inhibición por retroalimentación negativa, 129
postsináptica
generación del potencial de acción, 126-127
membrana de la PSD, 143
potencial de acción. *Véase* Potencial postsináptico
terminaciones sinápticas, 122
Neuronas
autónomas preganglionares, 256
autonómicas posganglionares, 133
colinérgicas, 145, 497
clasificación, 85
componentes, 87-88
desmielinizadas, 88
dopaminérgicas, 150, 174
magnocelulares, actividad eléctrica, 312
mielinizadas, 86, 88
motoras, 227
espinales de mamíferos, concentración de iones en el interior y en el exterior, 9
inferiores, 238
daño, 240
superiores, 238, 240
daño, 240
noradrenérgicas, 147
piramidales, 270-271
posganglionares, 256
preganglionares, 256
que contienen oxitocina, descarga, 313
que secretan noradrenalina, 147
que secretan oxitocina, estimulación, 312
secretoras de vasopresinas
estimulación, 312
núcleos supraquiasmáticos, 313
tipos, 87
transporte axónico, 89
umbral, estimulación de cambios, 91, 93
zonas importantes, 87
Neuronas motoras γ, 229, 230
actividad, 229, 230
descarga
control, 232
efectos, 232
estimulación, 232
Neuropatía diabética, 447
Neuropéptido Y, 154, 264
Neuropéptido YY, 445
Neurosecreción, 311
Neurotransmisión
colinérgica, ganglio del sistema autónomo, 259
noradrenérgica, 259-261, 264
química, EPSP, 259
sistema autónomo, fármacos que modifican los procesos, 261
Neurotransmisores, 137, 139
Neurotransmisores de molécula pequeña
aminoácido excitador e inhibidor
acetilcolina, 145
GABA, 144-145
glicina, 145
glutamato, 140-144

receptores colinérgicos, 146-147
receptores de acetilcolina, 146-147
biosíntesis, 139
monoaminas
adrenalina, 147
ATP, 153
catecolaminas, 148-149
dopamina, 150
histamina, 153
noradrenalina, 147
receptores
adrenérgicos, 149-150
serotoninérgicos, 152
secretadas en las uniones sinápticas, 142
serotonina, 151-152
sinapsis
noradrenérgicas, 150
serotoninérgicas, 152-153
neuropéptidos, 138
Neurotrófico ciliar, factor, 96
Neurotrofinas
función, 95-96
receptores, 95-96
tratamiento en SCI, 235
Neutrófilos, 72
semivida promedio, 67-68
NHE. *Véase* Sodio/hidrógeno, intercambiador
Nicotínicos, receptores, 134
Nictalopía, 183
Nicturia, 690
NIDDM. *Véase* Diabetes mellitus, no dependiente de insulina
NIHL, 210
NIS. *Véase* Na^+/I^-, transporte paralelo
Nistagmo, 212, 252
adquirido, 212
congénito, 212
NK, células. *Véase* Linfocitos, citolíticos naturales
NMDA
antagonistas de receptor, 142
receptores
activación, 167
cambios LTP, 286
neuronas, 143
propiedades, 141, 142
representación esquemática, 144
N-metil-D-aspartato receptores. *Véase* NMDA, receptores
NO. *Véase* Óxido nítrico
Nociceptores, 159
impulso transmitido, 161
térmicos, 160
tipos, 160
Nocirreceptores
polimodales, 160
sensibles a estímulos químicos, 160
Nodo
auriculoventricular, 519
bloqueo nodal, 528
retraso nodal, 522
sinoauricular, 519
potencial de membrana, 521
Nomograma acidobásico, 645
Noradrenalina, 147, 598
adrenalina en sangre venosa de seres humanos, 354
biosíntesis, 353
y liberación, 148
catabolismo, 149
concentraciones de plasma, 353
efectos en el músculo liso
intestinal, 117
unitario, 117-118
efectos metabólicos, 355-356
farmacología, 141
heterorreceptor, 138
neuromodulador, 147
química, 138
recaptación, 139
secreción, 147
transmisión química de las uniones del sistema autónomo, 259
transportador, 139, 149
NOS. *Véase* Óxido nítrico, sintasa
NPR. *Véase* Péptido natriurético, receptores
NPY. *Véase* Neuropéptido Y
NSAID. *Véase* Antiinflamatorios no esteroideos, fármacos
NSR. *Véase* Ritmo, sinusal normal
Núcleo
caudado, 243
composición, 42-43
cromosomas, 42
haz solitario, 697
interior, 43
nucléolo, 43
nucleosomas, 42
supraquiasmático (SCN), actividad circadiana, 278
Nucleósidos, contiene base-nitrógeno, 12
Nucleótidos, 12
estructura básica, 13
Nutrición
componentes de la alimentación, esenciales, 489
consumo y distribución calórica, 489-490
necesidades de minerales, 490
vitaminas, 490-492
Nutrientes, consumo, 484-486

O

OATP. *Véase* Polipéptido, transporte de aniones orgánicos
Obesidad, 448, 486
Oddi, esfínter, 508
Oído
externo
estructuras, 200
funciones, 199
interno
cóclea, 200
conductos semicirculares, 200
esquema, 202
estructuras, 200-201
laberinto
membranoso, 200
óseo, 200
órgano de Corti, 200
órganos otolíticos, 200
medio
estructuras, 199-200
funciones, 199-200
receptores sensitivos, 202
respuestas eléctricas, 202, 204
umbral, 205
Olfato
adaptación, 221
clasificación, 217
epitelio olfatorio. *Véase* Epitelio, olfatorio
función de la corteza olfatoria. *Véase* Corteza, olfatoria
proteínas que se unen a sustancias odoríferas, 220
receptores de olores, 219-220
transducción de señales, 219-220
umbral de detección de olores, 220
Oligodendrocitos, 85-86
Olores, 220
receptores, 219-220
Oncogenes, 45
Ondas, viaje
esquema, 206
movimiento en la cóclea, 206-207
Ondas de sonido
amplitud, 205
características, 204
conducción, 205-206
definición, 204
Ondina, maldición, 663
OPG. *Véase* Osteoprotegerina
Opiáceos
dolor crónico, 165, 166
transmisión en las vías nociceptivas, 172, 173
Opsina, 183, 184
Óptica, principios, creación de las imágenes, 185-186
Orexina, 486
Organización
cortical, 270-271
somatotópica, 168-170
Órgano
subfornical, 702
vomeronasal, 219
Organofosforados, 262
Órganos
circunventriculares
angiotensina II, 606
órgano subcomisural, 606
órganos neurohemáticos, 606
zonas quimiorreceptoras, 606
linfáticos, glucocorticoides, 364
Orina, 714
Ortógrado, transporte, 89
Oscilaciones γ, 273
Osmol, 7
Osmolalidad
del plasma
sed, vínculo, 310
vasopresina plasmática, relación, 696
volumen del líquido extracelular en la sed, 310
de sangre del ser humano, 303
plasmática y enfermedad, 8
Osmolaridad, 7
Osmorreceptores, 310
Ósmosis
definición, 6-7
diagrama, 7
Osteoblastos, 385
Osteoclastos, resorción ósea, 385
Osteomalacia, 378
Osteonas, 383
Osteopetrosis, 386

Osteoporosis, 365, 387
involutiva, 386
Osteoprotegerina, 385
Otolitos, 201
Ovulación, 399, 402-403
durante el ciclo menstrual, 402-403
refleja, 409
Oxidación, 11
Oxidaciones biológicas, forma común, 11
Óxido nítrico
producido en células endoteliales, 117
sintasa, 421
síntesis, 154
Oxífilas, células, 379
Oxigenación-reacción, 640
Oxígeno
administración, 652
toxicidad potencial, 652
transporte, 639-641
Oxígeno-hemoglobina, curva de disociación, 640
temperatura y pH, efectos, 641
Oxímetro de pulsos, 628
Oxitocina, 154, 311
actividad en el útero, 313
efectos fisiológicos, 313
receptores, 413

P
p53, mutación del gen, 45
Pacini, corpúsculos, 160, 164
potencial generador, 163
Paclitaxel, 38-39
PAH. *Véase* Ácido, p-aminohipúrico
PAM. *Véase* Macrófagos, alveolares pulmonares
Páncreas, estructura, 460
Pancreática, α-amilosa, 476
Pancreatitis aguda, 462
Papilas fungiformes, 221
Paracrinas, 467
Paraganglio, 352
Parageusia, 224
Parálisis cerebral, 236
Parasimpático, sistema nervioso, 257-259
cuerpos celulares, 258-259
núcleos de pares craneales, 259
organización, 258
secreción salival, regulación, 455, 456
Parasomnias, 276
Paratiroidea, hormona, 375, 380
vía de transducción de señal, 381
Paratiroidea humana, sección, 379
Paratiroidectomía, efectos, 380
Paraventriculares, neuronas, 308
Parche, fijación, 47
Parches transdérmicos de capsaicina, utilizado en tratamiento de dolor crónico, 166
Pared capilar
estructura, 52
transporte, 52
Parestesia, 164
Parkinson, enfermedad, 142
casos familiares, 247
circuito de ganglios basales-tálamo cortical, 248
hipocinéticos, 245
idiopática esporádica, 247
patogenia de los trastornos del movimiento, 245-246, 248
prevalencia, 247
rigidez del tubo de plomo, 245
síntomas, 247
tratamiento, 247, 248
Partícula de reconocimiento de señal, 18-19
Parto, 413
Parvocelular, vía, 190
Patrones electrocardiográficos en serie, ilustración diagramática, 533
Pausa compensadora, 530
pAVP. *Véase* Vasopresina, plasmática
PB. *Véase* Presión, barométrica
PC. *Véase* Fosfatidilcolina
Pedúnculos cerebelosos, 248
inferior, 248
medio, 248
superior, 248
Pegaptanib sódico, 181
Pendred, síndrome, 210
Penicilina G y silibinina, tratamiento en intoxicación muscarínica, 263
Pepsinas, 479
PepT1. *Véase* Péptidos 1, transportador
Peptídica, señal, 18, 43, 44
Péptido
inhibidor gástrico, 441
insulinotropo dependiente de glucosa, 467, 471
liberador de gastrina, 457, 458
relacionado con el gen de calcitonina, 154, 264
YY, estructura, 471
Péptido natriurético
auricular, 700, 704
efecto de la inmersión, 705
cerebral, 704
receptores, 705
tipo C, 704
Péptidos, 17
opioides, 153-154
Péptidos 1, transportador, 480
Pérdida de calor, 317-318
Pericitos, 671
Perilinfa, composición iónica, 204
Periodo
refractario, neurona, 93
vulnerable, 530
Periodos del crecimiento, 329-330
Periostio, 384
Peristalsis, 496
Permeabilidad, 677
Peroxisomas, 34, 38
Peso corporal, 310
Peso molecular de una sustancia, 4
Pezones, estimulación, 312
PPARγ. *Véase* Proliferador de peroxisoma, receptor γ activado
PGES, expresión. *Véase* Prostaglandinsintasa, expresión
PGH_2, 29
pH, 640-641
concentración de protones, 5
definición, 4-5
efectos de la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina, 641
urinario, cambios, implicaciones, 712
Pigmentarias, anomalías, 323-324
Pigmentos
biliares, glucurónidos, 462, 511
de los conos, 184
Pinocitosis, 46
Pinza de parche, 47
Piridostigmina, 262
tratamiento en miastenia grave, 132
Pirimidinas
catabolismo, 12
componentes, 12
estructura de anillo, 12
Pirógenos endógenos, 319
PKU, 149
Placenta
circulación, 614, 615
corteza suprarrenal fetal, interacciones, 413
Plano temporal izquierdo y derecho del cerebro, 209
Planum temporal, 291
Plaquetas
agregación, 79
cicatrización de heridas, 79
citoplasma, 79
factor activador, 79
factores de coagulación y PDGF, 79
producción, regulación, 81
receptores para ADP receptores en seres humanos, 79
respuesta a la lesión hística, 79
Plasma
concentraciones de glucosa, 20
concentración osmolal, 7-8
factores que determinan la concentración, 23-24
no electrolíticas, 8
dopamina, 354
glucosa
concentración, 438, 439
homeostasis, 436
homeostasis de la glucosa, 24
Plasticidad
corteza motora, 238
cortical, 171
músculo liso, 118
sináptica, 143
y aprendizaje, 286
Plegamiento de proteínas, 18
Plexo
mioentérico, 472
primario, 309
submucoso, 472
PLMD, 276
PMS. *Véase* Premenstrual, síndrome
Poder de refracción, 186
Podocitos, 671
Poiquilotérmicas, especies, 316
Polarización de la membrana, anomalías, 532
Poli(A), cola, 15
Polidipsia, 698
Polipéptido
inhibidor gástrico, 468
intestinal vasoactivo, 264, 497, 514
pancreático, 429
similar al glucagon 1 y 2, 441
transporte de aniones orgánicos, 511
YY, 445
Polipéptidos, 17
Poliuria, 690, 698
Polvo ótico, 201
POMC. *Véase* Proopiomelanocortina
Pontogeniculooccipitales (PGO), espigas, 275
Poscolicestectomía, 513-514

Postura, sistemas reguladores
descerebelación, 241-243
descorticación, 243
Potasio
concentraciones plasmáticas, 534
conductos, 49, 50
Potasio/cloruro, cotransportador, 465
Potenciación
a largo plazo
colaterales de Schaffer en el hipocampo, 287
receptor de NMDA, 286
posterior a la extrasístole, 546
postetánica, 286
Potencial
de equilibrio
iones de cloruro, 9
iones de potasio, 9
de receptor, 163
provocado (evocado) primario, 271
Potencial de membrana
concentración extracelular de Ca^{2+}, 91-92
en reposo, 90
células ciliadas, 204
músculo cardiaco, 113
músculo liso, 115-116
origen, 9-10, 90
separación de las cargas positivas y negativas, control de retroalimentación secuencial, 91-92
Potencial postsináptico
excitador, 124-125, 126, 163, 259
potenciales postsinápticos inhibidores, esquema, 262
inhibidor, 125
aumento de la entrada de cloro, 127
potenciales postsinápticos excitadores, esquema, 262
Potenciales
de marcapaso, 521
de unión, 133
excitadores, 133
electrotónicos
cambios en la excitabilidad, 93
hiperpolarizantes, 93
respuesta local, 92-93
fotorreceptores, bases iónicas, 182
generadores, 163
inhibidores de la unión, 133
postsinápticos
EPSP e IPSP lentos, 125
excitadores e inhibidores, 123-125
suma temporal y espacial, 127-128
Potenciales de acción
cambios en la excitabilidad, 93
conducción, 89-90, 93-94
contracción, 103
dendritas, 128
fibras nerviosas auditivas, 207
flujos iónicos, 90-92
músculo cardiaco, 113
neurona postsináptica, 126-127
todo o nada, 92
PPAR, 38
PRA. *Véase* Renina, plasmática, actividad
Pralidoxima, 262
PRC. *Véase* Renina, plasmática, concentración
Precocidad sexual, desarrollo, clasificación, 397
Prednisona, tratamiento
esclerosis múltiple, 88
miastenia grave, 132
síndrome de Lambert-Eaton, 132
Pregnenolona, 358
Premadurez, retinopatía, 652
Premenopáusicas, 483
Premenstrual, síndrome, 410
pre-mRNA, modificación postranscripcional, 15-16
Preproencefalina, 355
Prepro-oxifisina, 311, 312
Prepropresofisina, 311
bovina, 312
PreproPTH, 379
Presináptica, inhibición
comparación de las conexiones neuronales, 128
efectos en el potencial de acción y la corriente de iones calcio, 129
facilitación, 128
Presión
arterial
curva de presión en la arteria, 576
diastólica, 575
sistólica, 575
barométrica, 634
efectos, 647
diastólica, 537
hidrostática, 678
intersticial renal, 673
intraocular elevada, 178-179
oncótica, 52
osmótica, 678
compuesto no ionizante, 7
factores de influencia, 7
positiva continua de las vías respiratorias, 276
sistólica, 537
Presión y flujo venosos, 580
bomba
muscular, 580
torácica, 580-581
efectos del latido cardiaco, 580
embolia gaseosa, 581
presión venosa central, 581
Presiones capilares, 577
coeficiente de filtración capilar, 579
fuerzas de Starling, 578-579
gradientes de presión, 579
hidrostática, 578-579
osmótica, 579
líquido
intersticial, 578-579
limitado por la difusión, 579-580
Presiones parciales, 633-934
Prestina, 207
PRH, 315
"Primeros mensajeros," 53
Principios nutricionales, 487-489
Proarrítmico, 532
Procesamiento
auditivo rápido, teoría, 292
de proteínas, estructuras celulares que participan, 44
Producción de calor en el músculo, 109-110
Proenzimas, 479
Progesterona, biosíntesis, 407
Prolactina
acciones, 331-332
componentes, 331
funciones, 321
receptor, 331
secreción, regulación, 332-333
semivida, 331
Prolactina-hormona
inhibidora, 315
liberadora, 315
Proliferador de peroxisoma, receptor γ activado, 440
Proopiomelanocortina, 486
biosíntesis, 323
Propioceptores, 159
Prorrenina, 700
Prosopagnosia, 294
Prostaciclina, 594
Prostaglandina H_2, 29
Prostaglandinas, 420
farmacología, 29
síntesis, 30
Prostaglandinsintasa, expresión, 672
Próstata, 417
Proteasas pancreáticas, 479
Proteína
cinasa activada por mitógeno (MAP), cascada, 54
de ensamblaje 1, 47
G transducina, 184
precursora de amiloide, 290
reguladora aguda esteroidógena
funciones, 300
regulación de la biosíntesis de esteroides, 301
suprarrenales y gónadas, 360
relacionada con hormona paratiroidea, 382
de resistencia a múltiples fármacos 2, 511
efectos, 380
transportadora
de andrógenos, 419
de vitamina D (DBP), 375
Proteínas, 489-490, 643
aminoácidos, 18
cinasas, 53-54
cáncer, 54
señalización celular de mamíferos, 54
composición, 17-18
estructura, 18
láminas β, 18
fase aguda, 82, 510
músculo estriado, 99-100
periféricas, 34
membrana celular, 34
precursoras, 425
que se unen a sustancias odoríferas, 220
transmembrana
membrana celular, 34, 35
péptido señal, 19
uniones estrechas, 41
transportadoras, 47, 680
a esteroides, 301
transporte iónico de las células parietales, 459
transporte de membrana
acuaporinas, 47
transportadoras, 48
ubicuitinación, 19

Proteínas G
anomalías causadas por mutaciones con pérdida o ganancia de la función, 63, 64
clasificación, 56
heterotriméricas, 56-57
mutaciones con pérdida o ganancia de la función, 63
pequeñas, 44, 56
regulación, 57
Proteínas plasmáticas
afibrinogenemia, 564
funciones fisiológicas, 563
hipoproteinemia, 564
origen, 563-564
Protodiástole, 538
Protooncogenes, 45
Proyección negroestriatal, 244
PRR, 73-74
Prurito, 161, 162
PSA. *Véase* Antígeno prostático específico
PSD. *Véase* Densidad postsináptica
Psilocina, 152
PTH. *Véase* Paratiroidea, hormona
PTHrP. *Véase* Proteína, relacionada con hormona paratiroidea
Pubertad, 396
control, 396-397
precoz y tardía, 397-398
menopausia, 398-399
precocidad sexual, 397-398
pubertad tardía o ausente, 398
Pubovesical, músculo, 692
Pulmón
aire alveolar, 634
anatomía, 621-627
aparato respiratorio, 634
regiones, 621
bronquios, 623
capacidad de difusión, 635
capacidades, 628-629
curvas de presión-volumen, 629-630, 631
flujo sanguíneo, 632
funciones
endocrinas, 637-638
metabólicas, 637-638
intercambio de gas, 634-635
membrana alveolocapilar, difusión, 634-635
músculos de la respiración, 624-626
parénquima. *Véase* Alveolar, vía
perfusión, 636
pleura, 626-627
presiones parciales, 633-934
receptores, 662
respuestas mediadas por receptores, 662
sangre y linfa, 626-627
sustancias biológicamente activas metabolizadas, 637
transporte de gas, 639-652
ventilación, 632, 636
vía
conductora, 622, 623
respiratoria alveolar, 623-624
Pulmones, intercambio gaseoso, 634-635
Pulso, 540
Punto ciego, 180
Punto de quiebre, 661
Purinas
componentes, 12
estructura de anillo, 12
Purkinje
células, 249
producción, 250
fibras, 520, 522
sistema, 519
Púrpura trombocitopénica, 81

Q
QRS, vector, 526
QT, síndrome, 114
Quelantes, 246
Quilomicrones, 28
Quimiocinas, 68, 72-73
receptores, 73
Quimiorreceptores, 159, 217, 656-657
bulbares, 659
zona emetógena, 501
Quimiorreflejo
coronario, 662
pulmonar, 662

R
Radiación, 317
Raloxifeno, 406
Ramelteon, 279
Ramos grises comunicantes, 257
Ranibizumab, 181
RANKL. *Véase* Activador, receptor del factor nuclear κ β por la unión con el ligando
Raquitismo, 378
RAS, 271
Rasagilina, tratamiento en MSA, 256
Rayleigh, ajuste, 193
Raynaud
enfermedad, 264
fenómeno, 264
Razón
molar de insulina/glucagon, 444
secreción de testosterona, 422
ventilación/perfusión, 540
Reabsorción tubular, 669
Reacción acrosómica, 411
Reacciones de producción de energía, válvulas de flujo unidireccional, 23
Reactividad vascular, 363
Rebound, fenómeno, 252
Recaptación
catecolaminas, 149
definición, 139
noradrenalina, 139
Receptor
oxitocínico acoplado a la proteína G, 313
presináptico, 138
Receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos, 332
Receptor-ligando, interacción, 53
Receptores. *Véase también* Receptor específico
acoplados a proteína G. *Véase* Receptores acoplados a proteína G
activados de la proliferación del peroxisoma, 38
adaptación
al calor, 162
lenta, 164, 662
rápida, 164
colinérgicos muscarínicos, 146, 147, 259
desensibilización, 139
enfermedades y proteína G, 63, 64
extranucleares, 303
al frío, 162
histamínicos GPCR, 58
ionótropos, 138
sal y sabor amargo, 224
irritantes, 662
membrana postsináptica, 138
metabótropo, 138
neurotransmisores y neuromoduladores, 138, 141
olores, transducción de señales, 219-220
p75, 96
presináptico, 138
proteínas, 35
relacionados con tirosina cinasa (Trk), 96
sensitivos
oído, 202
transductores, 159
serpentinos. *Véase* Receptores acoplados a proteína G
siete hélices. *Véase* Receptores acoplados a proteína G
transmisores, 138, 139
Receptores acoplados a proteína G
anomalías causadas por mutaciones con pérdida o ganancia de la función, 63, 64
estructura, 58
fármacos, 58
FSH y LH, 333
ligandos, 57
neurotransmisores, 138
receptores del gusto, 222
rodopsina, 183
subtipos, 260
Reconocimiento
de caras, regiones cerebrales que participan, 293-294
de perfiles, receptores, 73-74
Recto
distensión, 504
respuestas a la distensión, 504
Reducción, 11
Reflejo
condicionado
biorretroalimentación, 288
definición, 287
espinal, 228
de expulsión de leche, 313
gastrocólico, 504
gastroileal, 502
luminoso consensual, 188
miotático inverso
definición, 232
órgano tendinoso de Golgi, 232, 233
tono muscular, 233
vías, 231
oculocardiaco, 530
osteotendinoso, 229
renorrenal, 674
de retirada, importancia, 234
rotuliano, 229
Reflejo quimiorreceptor periférico
hemorragia, 593
ondas
de Mayer, 593
de Traube-Hering, 593
vasoconstricción, 593

Reflejos
de estiramiento, 229
inervación recíproca, 232
vías que intervienen, 231
estímulo, 228
integración medular, 234-235
monosinápticos, 229
polisinápticos, 229, 234
propiedades generales, 228
pupilares a la luz, 188-189
respuestas termorreguladoras semirreflejas, 318
Reflujo gastroesofágico enfermedad, 499
Refracción, 186
Regeneración axónica, 97
Región anorrectal, corte sagital, 504
Regiones cerebrales, cálculos aritméticos, 294
Registro unipolar, 522
Regulación
abertura de conductos iónicos, 47-48
endocrina, 466
homométrica, 546
secreción de la médula suprarrenal, 356
temperatura, 316-320
mecanismos, 318-319
Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística, 624
Relajación
receptiva, 499
ventricular isovolumétrica, 539
volumen, 629
Relaxina, 326, 407-408
REM, sueño. *Véase* Sueño con movimientos oculares rápidos
Remodelación cardiaca, 538
Renal, secreción de H^+, 709-713
amortiguadores de líquidos, 714
cambios en el pH, 712
excreción de bicarbonato, 713
factores que afectan la secreción de ácido, 712
intercambiador de Na-H, 709
orina, 712-713
pH de líquidos corporales, 714
reacción con amortiguadores, 711-712
secreción de amoniaco, 712
Renina
plasmática
actividad, 701-702
concentración, 702
secreción
condiciones, 704
factores, 703
regulación, 703-704
Renina-angiotensina, sistema, 700-704
angiotensinas, acciones, 702
angiotensinógeno, 700
enzima convertidora de angiotensina y angiotensina II, 700-701
metabolismo, 701-702
receptores, 702-703
manipulación farmacológica, 701
renina, 700
resumen, 699
secreción de renina, regulación, 703-704
sistemas renina-angiotensina de los tejidos, 702
Repeticiones inestables de trinucleótidos, 45, 245
Replicación, 15
Reserpina, 150
Reserva
anatómica, 489
de aminoácidos, 17
reserva metabólica común, interconversiones, 21
Residuos de quilomicrones, 28
Resistencia hormonal, 304-305
Respiración, 619
anomalías respiratorias, 664
capacidades pulmonares, 628-629
control nervioso de la respiración, 655-656
control químico, 657
de la respiración, 657-662
control y resultado, 619
cuantificación de los fenómenos, 628-629
cuerpos carotídeos y aórticos, 658-659
curva de respuesta del dióxido de carbono, efectos de la hipoxia, 661
curvas de presión-volumen, 629-630, 631
deficiencia de oxígeno, respuestas ventilatorias, 660-661
distensibilidad de los pulmones, pared torácica, 629-632
efectos del ejercicio, 664-666
equilibrio ácido-base, respuestas ventilatorias a los cambios, 659
espacio muerto, 632-633
espiración, 628
estimulación de los barorreceptores, efectos respiratorios, 663
fetal, 615-616
flujo sanguíneo, 632
influencias
no químicas, 662-664
pontinas y vagales, 656
inspiración, 628
movimiento, 626
músculos, 624-626
al nacer, 616
oxígeno, 647-648
pared torácica, 629-632
pausa respiratoria, 661-662
periódica, 664
enfermedad, 665
propioceptores, aferentes, 662-663
pulmones, respuestas mediadas por receptores, 662
reflejos viscerales, componentes respiratorios, 663
regulación, 655-656
actividad respiratoria, 656-657
resistencia de vías respiratorias, 630
respuesta del dióxido de carbono, efecto de los hidrogeniones, 661
respuestas ventilatorias al dióxido de carbono, 660
sistemas
bulbares, 656
de control, 655-656
sueño, efectos, 664
tensión superficial alveolar, 630-631
tos y estornudo, 662
trabajo de la respiración, 632
tronco del encéfalo, quimiorreceptores, 659
ventilación, 632
desigual, 632-633
volúmenes pulmonares, 628-629
Respuesta
de alerta, 273
inflamatoria, 68, 81-82
función del factor nuclear κB, 81
local, membrana, 93
secundaria difusa, 271
sistémica a la lesión, 82
Respuestas
aprendidas a largo plazo, 286
cardiacas, ejercicio supino moderado, 550
del sistema autónomo
hipotálamo, 309-310
vías de control, 265
flexoras, 234
termorreguladoras en los seres humanos, 318-319
Retículo endoplásmico
rugoso, traducción de proteínas, 43
síntesis de proteínas, 43-44
Reticuloendotelial, sistema, 69
Reticuloespinal, haces, 239
Retina
cambios que desencadenan potenciales de acción, 182
capa de receptor, 180
capas, 178
componentes fuera de la fóvea, 179
epitelio pigmentado, 180
melanopsina, 184
transformación de la información visual, 185
vasos sanguíneos, 180
Retinal, 183
Retinoide X, receptor, 346
Retinopatía diabética, 447
Retraso sináptico, 124
Retroalimentación
control
conductos iónicos, 91-92
inhibición retroalimentaria de los ejes endocrinos, 303
principios, 303-304. *Véase también* Hormonas
glucocorticoides, 367-368
negativa de una neurona motora espinal, inhibición, 129
tubuloglomerular, 682
Rianodina, receptor, 104
Ribosomas, 34, 44
Rigidez
de descerebración, 241
muscular, 109
Rigor mortis, 109
Riluzol, 142
tratamiento en ALS, 240
Riñón
autorregulación, 676
células tubulares, secreción de ácido, 710
equilibrio ácido-base, 709
intercambiadores de contracorriente, 687
producción de amoniaco, 712
túbulo distal, 465
Ritmo
circadiano, 278
niveles de ACTH, 366-367
trastorno del dormir asociados con la perturbación, 279

eléctrico básico, 496
músculo liso gastrointestinal, 497
potenciales en espiga, 496
sinusal normal, 527
Ritmo α, 273
variaciones, 273
Ritmo β, 273
Rituximab, tratamiento en esclerosis múltiple, 88
Rizotomía dorsal selectiva, tratamiento en CP, 236
RMIC. *Véase* Células, intersticiales de la médula renal
RMV. *Véase* Volumen, respiratorio por minuto
RNA. *Véase Á*cidos, ribonucleicos
Rodopsina, 183
estructura, 183
RPF. *Véase* Flujo, plasmático renal
RQ. *Véase* Cociente, respiratorio
Ruffini, corpúsculos, 160
Ruidos cardiacos, 542-543
RV. *Véase* Volumen, residual

S

SA, nódulo. *Véase* Nodo, sinoauricular
Sabor
amargo, 224
dulce, 224
Sabores, detección de anomalías, 224
Sacarosa, 476
Sal-gusto sensible, 224
Saliva, 454
Sangre
amortiguador, 643-644
anastomosis arteriovenosas, 570
angiogénesis
factor de crecimiento endotelial vascular, 570
vasculogénesis, 570
arterias y arteriolas, 568
capilares, 568-570
activos e inactivos, 580
circulación, 537
capilar, 577
linfática
drenaje linfático, 581-582
funciones, 581-582
vasos linfáticos, 581-582
venosa, 580
destino del dióxido de carbono, 643
distribución espacial del dióxido de carbono, 643
efecto de la gravedad, 576
endotelio, 567
eritrocitos
características, 555, 557
células, 554-557
elementos celulares, 555
fibrillas de fibrina, 557
formación y destrucción, 555, 557
esfuerzo, 572
flujo, 632, 674-675
laminar
efecto de la constricción, 571-572
número de Reynolds, 571
probabilidad de turbulencia, 571
velocidad, 571-572
sanguíneo, 571
ciclo cardiaco en el perro, 575
presión y velocidad, 575
fórmula de Poiseuille-Hagen, 573
gas, 640
hemoglobina
carboxihemoglobina, 557
catabolismo, 557-558
feto, 557
metahemoglobina, 556-557
oxihemoglobina, 555-556
síntesis, 557
hemostasia
anticoagulantes, 566-567
mecanismo de coagulación, 564-565
mecanismos de anticoagulación, 565-566
respuesta a la lesión, 564
ley de Laplace
corazón dilatado, 574
curvatura de la víscera, 574
presión transmural, 574
tensión superficial, 574
ley de Ohm, 571
linfa, 567
linfáticos, 570
medición de la presión arterial
energía cinética, 576-577
fisiopatología, 577
principio de Bernoulli, 576-577
medidores de flujo Doppler, 571
médula ósea
células madre hematopoyéticas, 554
leucocitos, 554
método de auscultación
presión del manguito, 577
ruidos de Korotkoff, 577
molécula de dióxido de carbono, 641-642
músculo liso vascular
contracción y la relajación, 567-568
mecanismo de cerrojo-puente, 567
plaquetas, 555, 556
plasma, 562
presión
arterial, 577, 579
curva de presión en la arteria, 575
diastólica, 574
sistólica, 574
crítica de cierre, 574
de perfusión efectiva, 571
presión y flujo venosos, 580
bomba muscular, 580-581
bomba torácica, 580
efectos del latido cardiaco, 580
embolia gaseosa, 581
medición de la presión venosa, 581
presiones capilares, 577
coeficiente de filtración capilar, 579
fuerzas de Starling, 578-579
gradiente de presión
hidrostática, 578-579
osmótica, 579
gradientes de presión, 579
líquido
intersticial, 578-579
limitado por la difusión, 579-580
principios físicos, 571-572
proteínas plasmáticas
afibrinogenemia, 564
funciones fisiológicas, 563
hipoproteinemia, 564
origen, 563-564
resistencia periférica, 571
tipo sanguíneo
aglutinógenos, 561
grupo Rh, 561-562
herencia de los antígenos, 560-561
reacciones a la transfusión, 559-560
recién nacido, enfermedad hemolítica, 562
sistema ABO, 558-559
vasos
de capacitancia, 574
de resistencia, 574
velocidad, 572-573
vénulas y venas, 570
viscosidad y resistencia
efecto de los cambios, 573
hematócrito, 573-574
volumen de líquido intersticial
constricción precapilar, 582
edema, 582
elefantiasis, 582
factores, 582
linfedema, 582
Sarcómera, 101
Sarcotubular, sistema
componentes, 101-102
sistema T, 101-102
SBP, 301
SCFA. *Véase* Ácidos grasos, de cadena corta
Schwann, células, 86, 97
SCI, 235
SDA. *Véase* Acción, dinámica específica
Secreción
aldosterona y de renina, 370-371
biliar
bilis, 462-464
control neurohumoral, 513-514
pancreática, 460, 461
salival, 454-455
regulación, 456
tubular, 669
Secreciones gástricas, 455, 457-459
estímulos primarios, 457-458
fase cefálica, 458
origen y regulación, 457-460
Secreciones gastrointestinales
consideraciones anatómicas, 456, 460
jugo pancreático
composición, 460
regulación, 462
secreción
biliar, 462-464
bilis, 462-464
gástrica, 455
origen y regulación, 457-460
pancreática, 460, 461
salival, 454-455
transporte intestinal de líquidos y electrólitos, 464-466
Secretina, 460
Sed, 310
Segmento de dilución, 684
Segundos mensajeros
AMP cíclico, 59-60
calcio intracelular, 55
cambios a corto plazo en la función celular, 53
diacilglicerol, 58, 59

efecto
en Na, actividad de la bomba K ATPasa, 51
secreción de aldosterona, 373
fosforilación, 53-54
regulación de la secreción de aldosterona, 373
trifosfato de inositol, 57-58
Selectinas, 40, 68
Semen, 420
humano, composición, 420
Seno enfermo, síndrome, 527
Sensación visceral, 171
Sensibilidad vibratoria, 164
Sensibilización, habituación, 286
Sensibilizadores de insulina, 305
SERM. *Véase* Moduladores selectivos del receptor de estrógenos
Serotonina, 501
biosíntesis, 151-152
farmacología, 141
inhibidores de la recaptación, 152
química, 138, 139
síntesis, 141
Serotoninérgicos, receptores, 152
clases, 152
farmacología, 152
funciones, 152, 154
Sertoli, células, 417
Seudocolinesterasa, 145
Seudohermafroditismo
femenino, 394
masculino, 395, 396
Seudohipoparatiroidismo, 63, 381
Seudopubertad precoz, 397
Sexo cromosómico
cromatina sexual, 390-391
cromosomas
humanos, 390
sexuales, 390
SFO. *Véase* Órgano, subfornical
SGLT. *Véase* Transportador, de glucosa dependiente de sodio
SHBG, 301
Shy-Drager, síndrome, 256
SIADH. *Véase* Hipersecreción "inadecuada" de la hormona antidiurética, síndrome
Simpaticomiméticos, 150
tratamiento en Síndrome de Horner, 263
Simporte, 478
Sinapsis
comunicación célula a célula, 121
corteza del cerebro y el cerebelo, 122
eléctrica, comunicación célula a célula, 121
estructura anatómica, 122
facilitación, 128
inhibición
cerebelo, 130
presináptica y postsináptica, 128
sistemas inhibidores, 129-130
neurona motora, 122
noradrenérgicas, 150
farmacología, 148, 150
química
comunicación de célula a célula, 121
hendidura sináptica, 121
serotoninérgicas, 152
transmisión de potenciales de acción, 121
Sinaptobrevina, 123
toxina botulínica, 125
Sinaptosoma-proteína (SNAP-25), toxinas botulínica y tetánica, 125
Sincitiotrofoblasto, 411
Síncope, 592
Sinemet, tratamiento de la enfermedad de Parkinson, 247
Síntesis de proteínas
activación, 54-55
control de calidad, 44-45
definición, 18
inicio, 18
mecanismo, 18
retículo endoplásmico, 18
rol del RNA, 16-17
Sintropinas, 102
Sinusoides hepáticos, 508
Sistema
de complemento, 73
digestivo humano, polipéptidos hormonalmente activos secretados, 469
endocrino, 303
inmunitario gastrointestinal, 472-473
que media la inmunidad adquirida, 70, 71
motor, divisiones, 238
Sistema biliar
colecistectomía, efectos, 513-514
formación de bilis, 513
secreción biliar, regulación, 513
vesícula biliar
funciones, 513
visualización, 514
Sistema circulatorio
capilares, 553
circulación sistémica, 553, 554
médula ósea
células madre hematopoyéticas, 554
células sanguíneas, 554
tipo, 554
vasos sanguíneos, 553
Sistema nervioso
acciones de los glucocorticoides, 363
autónomo, 472
características, 256
disfunción, 266
división, 255
parasimpática, 257-259
simpática, 256-257
funciones, 255, 264
organización periférica y los transmisores liberados, 257
segmentos motores periféricos, 256
sistema nervioso somatomotor, diferencia, 264
central, 434, 472, 512
efectos excitadores e inhibidores de la glicina, 145
músculo estriado, 256
entérico, 266, 467, 472
inervación extrínseca, 472
simpático
división toracolumbar del SNA, 256-257
proyección de fibras posganglionares y preganglionares simpáticas, 257
somático, 257
somatomotor y SNA, diferencias, 264
Sistema vestibular
aparato vestibular, 209
división, 209
núcleo vestibular, 209
orientación espacial, 212
respuestas
a la aceleración lineal, 211-212
de la ampolla a la rotación, 211
Sistemas inhibidores, 129-130
Sístole
antral, 500
auricular, 519
ventricular, 519, 537
principio, 538
SNC, lesiones y vías somatosensitivas, 172
SOCC, 55
Sodio, esteroides que afectan su excreción, 369
Sodio/hidrógeno, intercambiador, 465
Sodio-potasio adenosina trifosfatasa (Na, K ATPasa)
bomba electrógena, 49
estructura, 49
heterodímero, 49
hidrólisis ATP, 49
regulación, 51
subunidades α y β, 49-51
transporte
activo, 48, 51
de iones, 51
volumen y la presión normal de la célula, 8-9
Soluciones hipotónicas, 7
Solutos, cifras normales de depuración, 677
Somatomedinas
factores polipeptídicos de crecimiento, 325
isoformas de la relaxina, 326
Somatosensitiva, vía, 168
efectos de lesiones del SNC, 172
haz espinotalámico ventrolateral, 170-171
plasticidad cortical, 171
Somatostatina, 154, 429, 471
acromegalia, 326
Somatotropas, 322
Sonambulismo, 276
Sonido
definición, 204
localización, 208-209
ondas sonoras y afinación, 205
transmisión, 205-206
Soplos, 542
SRP, 18-19
SSRI, 152
StAR, proteína. *Véase* Proteína, reguladora aguda esteroidógena
Stokes-Adams, síndrome, 528
Sueño
efectos, 664
importancia, 275
paradójico. *Véase* Sueño con movimientos oculares rápidos
trastornos
crónicos, 279
transitorios, 274
Sueño con movimientos oculares rápidos, 273, 664
imágenes PET, 275
movimientos oculares rápidos, 273-275
ondas EEG, 274
potenciales fásicos, 274
Sueño-vigilia, ciclo, 272-273
actividad muscular y EEG, 274
etapas del sueño, 273-274
ritmo α, 273

ritmo β, 273
talamocortical, 273
Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), 413
cambios, 362
Sumación temporal, 127-128
Suprarrenalectomía, 369
Sustancia negra, 243
Sustancia P, 138, 153, 161, 472
Sustancias con actividad osmótica, 7
Sustrato de renina, 700
amino terminal, 701

T
T_3. *Véase* Triyodotironina
T_4. *Véase* Tiroxina
Tabes dorsal, 693
Tálamo
división, 269
funciones, 269
núcleos de relevo sensitivo, 270
ventral anterior y núcleos posterior lateral ventral, 270
Talamocortical, circuito, 273
Tamoxifeno, 302, 406, 415
Taquicardia, 527
auricular, 529
paroxística con bloqueo, 529
ventricular
paroxística, 530
polimorfa en entorchado (Torsade de Pointes), 530
Taquipnea, 647
Tasa de recambio de proteínas endógenas, 17
TBG, concentración de hormonas tiroideas, 342
TBI, 284
Teca
células, interacciones, 404
interna, 399
Técnicas de microscopia, elementos constitutivos de la célula, 33
Tejido
cardiaco
despolarización, 529
velocidad de conducción, 522
conjuntivo, 626
Tejidos sensibles a la insulina, endosomas, 433
Temblor
fisiológico, 231
de intención, 252
Temperatura, 640
central normal, fluctuación circadiana, 316-317
corporal
fiebre, 319-320
mecanismos reguladores, 318-319
normal, 316
producción y pérdida calóricas corporales, 317-318
temperaturas centrales, 319
efectos de la curva de disociación de oxígeno-hemoglobina, 641
"Temporizador de fosfato", 54
Tenotomía, tratamiento en CP, 236
Tensión superficial, 623-624
alveolar, función, 630-631
Terminaciones nerviosas presinápticas, 87
ciclo de la vesícula sináptica, 124
Termodilución, 543
Termogénesis por actividad que no es ejercicio, 486
Termorreceptores, 159
umbral para la activación, 162
Testículo
feminizante, síndrome, 395
humano, 418
Testículos, función endocrina
acciones, 422-423
características sexuales secundarias, 423
efectos anabólicos, 423
estrógenos, producción testicular, 424-425
inhibinas, 425
mecanismo de acción, 423-424
retroalimentación esteroidea, 425-426
secreción, 422
testosterona, aspectos químicos y biosíntesis, 421-422
transporte y metabolismo, 422
Testosterona, 417, 423-424
biosíntesis, 421-422
concentración plasmática, varón, 396
esquema, 423
metabolitos 17-cetoesteroides, 422
Testosterona-receptor, 424
Testotoxicosis, 63
Tetania hipocalcémica, 376
Tétanos, 105, 107
Tetrabenazina, 246
Tetrapéptido carboxilo-terminal, 470
TG. *Véase* Triglicéridos (TG)
TGF-α, 52
TGF-β, 74
Tiazolidinedionas, 440
Tiempo de expulsión ventricular izquierda, 540
Timectomía, tratamiento en miastenia grave, 132
Timidina-adenina-timidina-adenina (TATA), secuencia, 14
Tímpano, 200
membrana, 199
movimientos, 206
Tioridazina, 181
Tioureilenos, tratamiento en hipertiroidismo, 345
Tipo 1, diabetes mellitus, 305
Tipo 2, diabetes mellitus, 305
Tipo sanguíneo
aglutinógenos, 561
antígenos A y B, 558-559
grupo y Rh, 561-562
herencia de los antígenos, 560-561
reacciones a la transfusión, 559-560
recién nacido, enfermedad hemolítica
hemorragia maternofetal, 562
hidropesía fetal, 562
kernícterus, 562
sistema ABO
aglutinación de eritrocitos, 559, 561
aglutininas, 559
antígeno H, 558-559
reacciones de aglutinación, 559
Tirocitos
desplazamiento de yoduro, 339
membranas basolaterales, 339
Tiroides, hormona estimulante
bioquímica y metabolismo, 343
deficiencias, 334
efectos en la tiroides, 343
Tirosina fosfatasas, representación en diagrama, 61
Tirosinas cinasas, representación en diagrama, 61
Tirotropina, hormona liberadora de, 314
funciones, 315
Tiroxina, 338
concentración de plasma en adultos, 341
efecto calorígeno, 346-347
mecanismo de acción, 345-346
metabolismo, 342
proteína, 341
Titina, músculo estriado, 101, 102
Tizanidina, tratamiento de ALS, 240
TLR, 73
Tolerancia a la glucosa
curvas, 447
oral, prueba, 435, 436
Tonicidad, 7-8
conservación, 695
agonistas y antagonistas sintéticos, 698
consecuencias clínicas, 698
metabolismo, 696
receptores de vasopresina, 695
secreción de vasopresina
control, 696-697
efectos del volumen, 697-698
estímulos, variedad, 698
vasopresina, efectos, 696
Tonico-clónica, crisis convulsiva, 277
Tono muscular, 232-233
Topiramato, 277
adicción al alcohol, 174
dolor crónico, 166
Tos, 662
Tos ferina, toxina
efecto en el cAMP, 60
tratamiento en la lesión de los nervios periféricos, 97
Toung-Helmholtz, teoría de la visión de color, 193
Toxina
botulínica, 125, 147
tratamiento en ALS, 240
tratamiento en clono, 233
cólera efecto sobre el cAMP, 60
Toxinas
bacterianas, efectos en cAMP, 60
tetánicas, 125
Toxoide tetánico, vacuna, 125
TR, genes, 345-346
Traducción. *Véase* Síntesis de proteínas
Transaminación, reacciones, ciclo del ácido cítrico, 19, 20
Transcitosis, 52
Transcripción, 15-16, 54
activación, 54
definición, 15
diagrama, 16
pre-mRNA, 15-16
Transducción de señales
receptores gustativos, 222-224
receptores olfatorios, 219-220
vía JAK-STAT, 61-62, 63
Transducina, 184
Transepitelial transporte, 51
Transferencia de energía, 10-11

Transferrina, 484
Tránsito vesicular, 44
  proteínas G pequeñas de la familia Rab, 47
Transmisión
  eléctrica, uniones sinápticas, 125
  sináptica, 121
Transmisión química de las uniones del sistema autónomo
  acetilcolina, 259
  neurotransmisión
    colinérgica, 259
    noradrenérgica, 259-261, 264
  norepinefrina, 259
  transmisores no adrenérgicos, no colinérgicos, 264
Transmisiones neuromusculares
  fenómenos que aparecen, 130-131
  unión neuromuscular, 130
  uniones neuromusculares, 131
Transmisor
  canabinoides endógenos, 155
  hipersensibilidad de la estructura postsináptica, 134
  liberación cuántica, 131
  óxido nítrico, 154
  químico, 138-139
  receptores, 138, 139
Transmisores de molécula grandes, 138
  hormonas del aparato digestivo, 154
  neuropéptido Y, 154
  oxitocina, 154
  péptido relacionado con el gen de la calcitonina, 154
  péptidos opioides, 153-154
  receptores CCK, 154
  somatostatina, 154
  sustancia P, 153
  vasopresina, 154
Transmisores no adrenérgicos, no colinérgicos, 264
  transmisión química de las uniones del sistema autónomo, 259
Transportador
  de glucosa dependiente de sodio, 478
  de metal divalente 1, 484
Transporte
  activo, 48
    secundario, 51
  axónico, 89
    microtúbulos, 89
  intestinal de líquidos y electrólitos, 464-466
  protones, 11
  renal de la glucosa, 681
  retrógrado, 89
Trastornos
  endocrinos, 304
    trayecto acidobásico, 646
  del sueño, 276
TRH. *Véase* Tirotropina, hormona liberadora de
TRH-secretoras de neuronas, 315
Triacilgliceroles, 25
Tricrómatas, 193
Trifosfato de adenosina, 10-11, 138, 375
  célula, 10
  células musculares, 109
  generación del ciclo del ácido cítrico, 21
  glucólisis, 22-23
  neurotransmisor, 153
  proceso de formación, 11
  sistema nervioso entérico, 472
Trifosfato de inositol (IP_3), segundo mensajero, 57-58
Triglicéridos (TG), 25, 483
Triptófano hidroxilasa, SNC, 151
Triyodotironina, 338
  concentración de plasma en adultos, 341
  efecto calorígeno, 346-347
  mecanismo de acción, 345-346
  metabolismo, 342
  proteína, 341
tRNA, aminoácidos, 18
Troglitazona (Rezulin), 440
Trombopoyetina, 81
Tromboxano A_2, 594
Tronco del encéfalo
  neuronas respiratorias, 657
  quimiorreceptores, 659
  sistema de activación reticular ascendente, 272
Tropomiosina, músculo estriado, 101
Troponina, 56, 100
Trousseau, signo, 380
TRP, conductos, 161
TSH. *Véase* Tiroides, hormona estimulante
  receptor, 343
TSI, 305
Tubo digestivo, 464, 471, 504
  consideraciones estructurales, 453-454
  función, 453
  organización de la pared intestinal, 454
  partes, 453
  recambio diario de agua, 464
  regulación, 466-467
  segmentos, 496
Túbulo
  contorneado
    distal, 672
    proximal, 671
  proximal
    mecanismo de reabsorción del ion sodio, 680-681
    reabsorción de solutos, 681-683
Túbulo T, 104, 106
Túbulos
  colectores, 672
  seminíferos, 417
Tumores endocrinos, 305
Turner, síndrome. *Véase* Agenesia ovárica

U

Ubicuitinación
  definición, 19
  degradación de proteínas, 19
  proteínas, 19
Úlcera péptica, enfermedad, 456
Umami, sabor, 224
Umbral
  detección de olores, 220
  discriminación de dos puntos, prueba, 164
  del gusto
    definición, 224
    discriminación de intensidad, 224-225
    sustancias, 224
  renal, 680
Unidad motora, 110
Unidades para la medición de la concentración de solutos, 4
Unión
  de las puntas, 202
    esquema, 203
  esofagogástrica, 499
  neuromuscular, 121
    enfermedades, 132
    estructura, 130
Uniones
  estrechas, 41
    propagación de la actividad eléctrica, 41
  sinápticas, transmisión eléctrica, 124
Uniones del sistema autónomo, transmisión química
  acetilcolina, 259
  neurotransmisión noradrenérgica, 259-261, 264
  neurotransmisiones colinérgicas, 264
  norepinefrina, 259
Urea, 686
  ciclo, 512
  formación
    enzimas, 19-20
    hígado, 20
    precursor, 19
Uremia, 557
Urotensina-II, 598
US, 288
Uterina, musculatura, 313

V

Vaciamiento rápido, síndrome, 500
Vainas de mielina, 88
  defectos, consecuencias neurológicas adversas, 88
  nódulos de Ranvier, 88
Valproato, 277
Valsalva, maniobra
  bradicardia, 591
  diagrama de la respuesta al pujo, 591, 592
  frecuencia cardiaca, 593
  hiperaldosteronismo, 593
  presión intratorácica, 591
  taquicardia, 591
Válvulas auriculoventriculares, 537
Vasectomía, 421
Vasoconstrictores circulantes
  angiotensinas, 598
  líquido extracelular, 598
  noradrenalina, 598
  urotensina-II, 598
Vasoespasmo, 401
Vasopresina, 138, 154, 304, 683, 696
  efectos, 696
    fisiológicos, 313
  escape, 698
  plasmática, 697
    osmolalidad plasmática, relación, 696
    presión arterial media, relación, 697
  receptores, 313, 695
  secreción
    control, 696-697
    efectos del volumen, 697-698
    estímulo, variedad, 698
    estímulos que la afectan, resumen, 696
    presión osmótica, 695
Vasos
  arterias vertebrales, 601

capilares cerebrales, 602
hipofisiarios porta, 308
isquemia cerebral, 601
líquido cefalorraquídeo, 602
polígono de Willis, 601
rectos, 672
relación de astrocito fibroso, 602
transporte a través de los capilares cerebrales, 602
venas paravertebrales, 601
Vasos sanguíneos, inervación
fibras noradrenérgicas simpáticas, 585-586
nervios simpáticos, 585-586
venas esplácnicas, 586
venoconstricción, 586
Vector cardiaco, 526
VEGF. *Véase* Factores de crecimiento, endotelial vascular
Vejiga, 691-693
neurógena espástica, 693
Velocidad de conducción axónica, 94
Vellosidad intestinal, 455
Vellosidades coriónicas, muestra, 395
Vena porta intrahepática, raicillas, 509
Ventilación, 632
alveolar, 633
efecto de las variaciones en la frecuencia respiratoria, 633
desigual, 632-633
voluntaria máxima, 629
y flujo sanguíneo, comparación, 650
y perfusión, desequilibrio, 649-650
Vénulas y venas, 570
Vertebrados, temperatura corporal, 315
Vesícula biliar, 508
conductos, 460
contracción, control neurohumoral, 514
Vesículas sinápticas
almacenamiento del neurotransmisor, 137
fusión en las terminaciones nerviosas, 124
tipos, 122
transportan por medio del axón, 122-123
Vestibular, 200
Vestibulocerebelo, 250
Vestibulocerebeloso, 250-251
Vía
auditiva central, 207-208
constitutiva, 46
corticoestriada, 244
enzimática respiratoria, 109
externa del tronco del encéfalo, 240
final común, 228
no constitutiva, 46
olfatoria, 219
oxidativa directa, 21
paracelular, 679
señalización celular, fosforilación, 53-54
talamoestriatal, 244
Vías
auditivas, 207-208
auriculares internodales, 510-519
descendentes, control del dolor, 168
internas del tronco del encéfalo, 239
tracto medial, 239-240
motoras, principios generales de la organización central, 235-236
nerviosas, 189-190, 501
nociceptivas, transmisión, 172
ópticas, consecuencias de las lesiones, 190-191
Vías del tronco del encéfalo, movimientos voluntarios
lateral, 240
medial, 239-240
Vías respiratorias
conducción, 622-623
obstrucción, 630
receptores, 662
resistencia, 630
respuestas mediadas por receptores, 662
Vías visuales y la corteza, respuestas
áreas corticales que intervienen en la vista, 191-193
consecuencias de las lesiones, 190-191
corteza visual primaria, 191-192
vías nerviosas, 189-190
VIP. *Véase* Polipéptido, intestinal vasoactivo
VIPomas. *Véase* VIP-tumores secretores
VIP-tumores secretores, 471
Virilización, 360
Visión
binocular, 194-195
cromática
mecanismos nerviosos, 194
mecanismos retinianos, 193-194
tratamiento optométrico, 187
Vista
anatomía, 178
cámara posterior, 178
conjuntiva, 177
córnea, 177
coroides, 177
cristalino, 178
esclerótica, 177
estructuras principales, 177-178
fondo, 180
fotorreceptor, 180
humor acuoso, 178
reflejos pupilares a la luz, 188-189
retina
cambios que desencadenan potenciales de acción, 182
capa de receptor, 180
capas, 178
componentes fuera de la fóvea, 179
epitelio pigmentado, 180
melanopsina, 185
transformación de la información visual, 186
vasos sanguíneos, 180
Visual, vía, 207-208
Vitamina A, deficiencia, 183
Vitamina D
formación e hidroxilación, 377-378
metabolitos, 377-378
Vitaminas, 490
absorción, 483
liposolubles, 483
nutrición humana, 490-492
Vitíligo, 324
VLDL. *Véase* Lipoproteínas, muy baja densidad
VMAT, 139, 149
Volumen
cierre, 633
circulante, 628
pulmonar, 628-629
reserva
espiratoria, 628
inspiratorio, 628
residual, 629
respiratorio por minuto, 629
sanguíneo total, 3
sistólico, 544
ventricular al final de la diástole, 538
Volumen de líquido intersticial
constricción precapilar, 582
edema, 582
elefantiasis, 582
factores, 582
linfedema, 582
Vómito, 500-501
vías neurales, 501
von Willebrand factor, 79
VPB. *Véase* Latidos, ventriculares prematuros

W

Wenckebach, fenómeno, 528
Wernicke, área, 207
Wilson, enfermedad, 246
Wolff-Chaikoff, efecto, 344
Wolff-Parkinson-White, síndrome, 531, 532

X

X, cromosomas, 390
Xeroftalmía, 183
Xerostomía, 455

Y

Y, cromosomas, 390
Yodo
ingesta diaria y función tiroidea, 338-339
transporte por los tirocitos, 339

Z

Ziconotida, dolor crónico, 166
Zollinger-Ellison, síndrome, 382
Zolpidem, 279
Zona
de sellado, 385
fascicular, 352
glomerular, 352
motora suplementaria, 237-238
pelúcida, 411
reticulada, 352
Zónula
de adherencia, 41
de oclusión, 41

El libro de texto líder en Fisiología humana por más de cuatro décadas —conciso, actualizado y enfocado en los aspectos clínicos

Más de 570 ilustraciones a todo color

Los editores de la obra *Ganong. Fisiología médica*, 25 edición han revisado los programas de estudio y realizado actualizaciones oportunas e importantes. Todas las figuras en esta edición han sido revisadas y muchas de ellas son nuevas. A fin de facilitar la comprensión sobre células, órganos y estructuras relacionadas, en las diferentes áreas del libro se utilizan los mismos criterios de colores y esquemas para ilustrarlos. En esta edición los autores han incorporado más ilustraciones y diagramas conceptuales y de flujo para favorecer el aprendizaje del material integrado que define la fisiología.

- Los autores han trabajado con un equipo de ilustradores médicos, fotógrafos, educadores y estudiantes para proporcionar una colección singular de cuadros e ilustraciones
- Recuadros con casos clínicos. Se presentan ejemplos de enfermedades que ilustran la importancia de los principios fisiológicos
- En la Introducción se presenta de manera sucinta el fundamento conceptual de cada tema analizado

NUEVO en esta edición

- Más casos clínicos y diagramas de flujo para ilustrar conceptos importantes en fisiología
- Leyendas de figura ampliadas para propiciar una comprensión rápida sin que el lector deba revisar nuevamente el texto
- Dos tipos de preguntas de revisión: al final del capítulo y similares a las incluidas en el ENARM

Excelente, fácil de leer y amigable para el usuario, es ideal para el ENARM y puede utilizarse como auxiliar a las clases y de la currícula del programa de estudios o como fuente primaria en una currícula integrada.

Visite: http://www.mhhe.com/med/barret_grfm25e

ACCESS Medicina
Contenido actual. Confianza total.

Mc Graw Hill Education

Síguenos en @mhelatam

Encuéntranos en mhelatam

YouTube Visítanos en McGraw-Hill Latam

Compra en línea
www.mheducation.com.mx

978-607-15-1365-6
EAN 9 786071 513656