

Libros de **Cátedra**

Fisiología humana

Un enfoque destinado a los profesionales
de la salud

Verónica Celeste De Giusti y Alejandra del Milagro Yeves
(coordinadoras)

n
naturales

FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS

**EduLP**
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

FISIOLOGÍA HUMANA

UN ENFOQUE DESTINADO A LOS PROFESIONALES
DE LA SALUD

Verónica Celeste De Giusti
Alejandra del Milagro Yeves
(coordinadoras)

Facultad de Ciencias Médicas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA


EduLP
EDITORIAL DE LA UNLP

En primer lugar a los estudiantes y futuros profesionales de la Salud, quienes han sido el principal motor inspirador y fueron los que nos generaron la necesidad de escribir esta obra. En segundo agradecemos a la Facultad de Ciencias Médicas, que apoya el desarrollo de nuestras carreras de grado y a la Universidad Nacional de La Plata, que generó las condiciones para poder llevarlo a cabo. Por último, a la incesante y constante actividad científica, que permite mantener encendida la llama del conocimiento.

Agradecimientos

Un libro de texto es la culminación de una colaboración constante de todos los integrantes que los conforman y que se apropian del proyecto desde el inicio hasta el final.

Damos las gracias en primer lugar a todos los autores que participaron en la presente obra, que no sólo se dedicaron a sus respectivos capítulos, sino que colaboraron desde el inicio para poder concretar el proyecto de Cátedra. Especialmente a la *Dra. Alejandra Yeves* que se encargó de realizar la totalidad de las figuras del presente texto.

Agradecemos especialmente al *Dr. Héctor Herminio Del Zotto*, titular de la Cátedra de Histología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, quien nos cedió fotografías de preparados histológicos.

Índice

Introducción _____	9
--------------------	---

PRIMERA PARTE

Desde las generalidades hasta el sistema gastrointestinal

Capítulo 1

La Fisiología humana: la importancia de su conocimiento para la práctica profesional _____	11
--	----

Verónica Celeste De Giusti y Alejandra del Milagro Yeves

Capítulo 2

Célula _____	17
--------------	----

Ana Rocío Roldán Palomo y María Paz Zoroza

Capítulo 3

Medio Interno _____	48
---------------------	----

Manuel Teijeiro

Capítulo 4

Electrofisiología general _____	71
---------------------------------	----

Leandro Agustín Díaz Zegarra

Capítulo 5

Comunicación intercelular y transducción de señales _____	84
---	----

Juan Andrés Legardón y Emilia Valdez

Capítulo 6

Célula muscular y contracción muscular: músculo esquelético, esquelético y cardíaco _____	94
---	----

Lucas Gracia

Capítulo 7

Generalidades del sistema nervioso _____ 110
Verónica Celeste De Giusti

Capítulo 8

La sangre _____ 127
Ignacio Aiello y Julieta Anabela Vico

Capítulo 9

Fisiología cardiovascular _____ 157
Alejandra del Milagro Yeves y Verónica Celeste De Giusti

Capítulo 10

Sistema respiratorio _____ 210
Jorge Omar Vélez Rueda

Capítulo 11

Sistema renal _____ 238
Franco Surace y Daiana Tammone

Capítulo 12

Sistema digestivo _____ 252
*Carla Belén Ballesteros, María de los Angeles Rose Cash Rasch,
Dahiana Gisell Paoletti y Eugenio Viviani Rossi*

Capítulo 13

Metabolismo, regulación de la ingesta y tejido adiposo como órgano endócrino _____ 304
Juana Inés Garay

SEGUNDA PARTE

Desde el sistema endócrino hasta la integración de sistemas

Capítulo 14

Generalidades del sistema endócrino. Hipotálamo e hipófisis _____ 318
Juana Evangelina Rincón

Capítulo 15

Glándula tiroides _____ 334
Nicolás Agustín Jensen

Capítulo 16

Páncreas endócrino _____ 347

*Jimena Fernández y Juana Evangelina Rincón***Capítulo 17**

Glándula suprarrenal _____ 361

*Jimena Fernández***Capítulo 18**

Metabolismo fosfocálcico _____ 370

*Carla Belén Ballesteros y Eric Emiliano Crocci***Capítulo 19**

Fisiología del sistema sexual femenino _____ 386

*Julieta Sala***Capítulo 20**

Músculo como tejido endócrino _____ 403

*Eugenio Viviani Rossi***Capítulo 21**

Fisiología del embarazo, parto y lactancia _____ 407

*Julieta Anabela Vico***Capítulo 22**

Regulación del equilibrio hidrosalino y ácido-base _____ 428

*Eric Emiliano Crocci y Julieta Anabela Vico***Capítulo 23**

Regulación de la temperatura corporal _____ 455

*Dahiana Gisell Paoletti***Capítulo 24**

Fisiología del ejercicio _____ 464

*Alejandra del Milagro Yeves y Iván Eduardo Rubio***Capítulo 25**

Crecimiento y desarrollo _____ 482

María Paz Zoroza y Verónica Celeste De Giusti

Capítulo 26

Sistema endocannabinoide _____ 492

Federico Mucci y Lucas Gracia

Capítulo 27

Sistema circadiano _____ 500

Ignacio Aiello

Los autores _____ 515

Introducción

¡Bienvenidos al fascinante estudio de la Fisiología!

El objeto de la Fisiología tal como se abarcará en el presente libro, es descifrar los fundamentos que subyacen los procesos y fenómenos que posibilitan el funcionamiento normal del cuerpo humano; desde los que ocurren a nivel celular hasta los que se integran en el organismo entero.

Lo más intrigante y maravilloso de la Fisiología humana es comprender la manera que las células funcionan y se comunican entre sí generando mecanismos de control y regulación constantes, manteniendo así la homeostasis del organismo.

Comprender las bases de la Fisiología humana es indispensable para cualquier persona que estudie y/o trabaje dentro del campo de la salud, ya que conocer el funcionamiento del organismo es la base para detectar cuando algo funciona de manera incorrecta, y por otro lado permite identificar los posibles puntos que podrán regularse de manera externa para reanudar el correcto funcionamiento.

El presente libro fue pensado desde su origen, escrito y diseñado por los mismos docentes que dictan sus clases en la Cátedra de Fisiología de las carreras de las Ciencias de la Salud (Licenciatura en Obstetricia, Enfermería Universitaria, Tecnicatura en Prácticas Cardiológicas y Licenciatura en Nutrición) de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata. Los docentes autores de los diferentes capítulos del presente libro tienen la experiencia haber sido y seguir siendo los docentes que se encuentran en el aula (*presencial y/o virtual*) día a día con los estudiantes, con formación de grado y postgrado diversa, diferentes enfoques clínico y científico, y estilos de escritura distintos. La edición y coordinación posterior a cargo de las docentes *Yeves A.* y *De Giusti VC* generan el equilibrio justo entre la diversidad de enfoques y la consistencia interna y la integración que necesita un libro de grado.

Todos los docentes y autores del presente libro, esperamos que puedan disfrutar su lectura tanto como nosotros hemos disfrutado su escritura.

Verónica Celeste De Giusti

PRIMERA PARTE

**Desde las generalidades
hasta el sistema gastrointestinal**

CAPÍTULO 1

La Fisiología humana: la importancia de su conocimiento para la práctica profesional

Verónica Celeste De Giusti y Alejandra del Milagro Yeves

La primera pregunta que nos deberíamos plantear antes de comenzar a leer y estudiar los diferentes capítulos del libro es *¿qué es la fisiología?*

Para algunos autores, la fisiología se basa en el estudio del funcionamiento del individuo en su totalidad. Para otros, la fisiología puede ser la función de un sistema individual de órganos. Por último, la fisiología puede centrarse en los principios celulares que son comunes al funcionamiento de todos los órganos, tejidos y células. Es así, que el estudio y la enseñanza de la Fisiología que abordaremos en el presente libro, estará organizada desde un punto de vista celular, describiendo el mecanismo celular implicado, como así también desde el punto de vista global, entendiendo el funcionamiento del organismo como un todo generando un ida y vuelta constante entre ambos puntos de vista. Es decir, yendo a conocer que implica para el organismo un mecanismo celular estudiado de manera aislada; e indagando a nivel celular y molecular el por qué sucede un evento a nivel del organismo.

El organismo está formado por billones de células, las cuales se organizan en tejidos, órganos y sistemas. Así, por ejemplo las células cardíacas, conocidas como miocitos, forman el corazón, que a la vez forma parte del sistema cardiovascular, el cual funcionando en conjunto con otros órganos y sistemas, permiten el funcionamiento del organismo.

Basados en esta convicción, el libro está organizado en un continuo que va desde los temas más generales y básicos de la Fisiología, pasando por el funcionamiento de los diferentes órganos y sistemas, para finalmente abordar temas de integración, estudiando al ser humano como un todo. En varios capítulos pretendemos estimular la inquietud y curiosidad de los lectores, por lo cual se acompañan recuadros que explican alguna alteración de la fisiología o alguna investigación actual o pasada sobre el tema en estudio.

En los temas de integración de órganos y sistemas veremos que el organismo tratará de mantener dentro de un rango de valores normales diferentes parámetros o variables fisiológicas, como por ejemplo la presión arterial, la glucemia, la temperatura corporal, etc. mediante la activación de mecanismos que involucran diferentes señales. La condición que se refiere al mantenimiento de un equilibrio dinámico de las variables fisiológicas se denomina **homeostasis**. Es importante remarcar que cuando el organismo es incapaz de mantener la homeostasis se producen enfermedades que

llamaremos patologías. Cuando existe un equilibrio estático, es decir, no existe intercambio de materia y energía y no se alcanza la homeostasis el individuo puede morir.

Así, veremos que cuatro propiedades fundamentales distinguen al organismo vivo:

- El intercambio de materia y energía con el entorno. Por ejemplo, a través de la piel, los pulmones, el aparato digestivo y renal.
- La recepción de señales del entorno y la capacidad de reaccionar y adaptarse en función de dichas señales. El principal sistema encargado de recibir los estímulos externos, integrarlos y generar una respuesta es el sistema nervioso.
- El crecimiento y la reproducción.
- La capacidad de adaptación a circunstancias cambiantes. Como se desarrollará a lo largo de toda la obra, el organismo está controlando constantemente diferentes variables fisiológicas, y cada vez que alguna de ellas se desvía de sus valores normales, se activa una respuesta homeostática que tiende a compensar el cambio producido a fin de llevarlo a los niveles normales. Mediante la activación de mecanismos de regulación que generalmente involucran a mensajeros como hormonas o el sistema nervioso se produce la respuesta homeostática. A fin de explicar la respuesta homeostática de manera didáctica podemos organizarla en siguientes pasos:
 - 1- el cambio de una variable fisiológica, ya sea mediante un estímulo interno o del entorno que lo rodea, es sentido por uno o más receptor/es.
 - 2- El o los receptores activados envían señales a través del sistema nervioso o mediante hormonas que desencadenan la respuesta compensadora.
 - 3- Si la respuesta compensadora logra llevar la variable fisiológica a la normalidad el organismo se encuentra en homeostasis. Si, por el contrario, la respuesta homeostática no logra conseguirlo, el organismo se enferma.

Figura 1.1. Conceptos generales involucrados en fisiología



Esquema simplificado de cómo funcionan los mecanismos homeostáticos, y que ocurre cuando estos fallan.

Como se mencionó al inicio de este capítulo, veremos que las señales que se activan en una respuesta homeostática se pueden estudiar desde diferentes puntos de vista, es decir, a nivel de los órganos y sistemas hasta los mecanismos celulares y subcelulares que participan.

Conocer el mecanismo fisiológico que subyace a un evento en nuestro organismo es de fundamental importancia en la futura práctica profesional de toda persona involucrada en la salud humana. Entender la Fisiología, permite luego entender la patología, es decir permite buscar el mecanismo normal que se está alejando de la homeostasis, al tiempo que sienta las

bases para plantear un tratamiento. La utilización de fármacos o estrategias no farmacológicas, no es más que intervenir (inhibiendo o estimulando) un mecanismo fisiológico...pero para poder hacerlo, y hacerlo de manera crítica, es fundamental el conocimiento profundo de la Fisiología Humana.

Fisiología basada en la investigación científica

La investigación científica tiene como finalidad la producción de conocimiento y su divulgación, entre otros. La presión arterial, glucemia (glucosa en sangre), temperatura corporal, el gasto cardiaco (actividad de bomba del corazón), etc. son ejemplos de las variables fisiológicas que los científicos han estudiado mediante ensayos de investigación en modelos de animales.

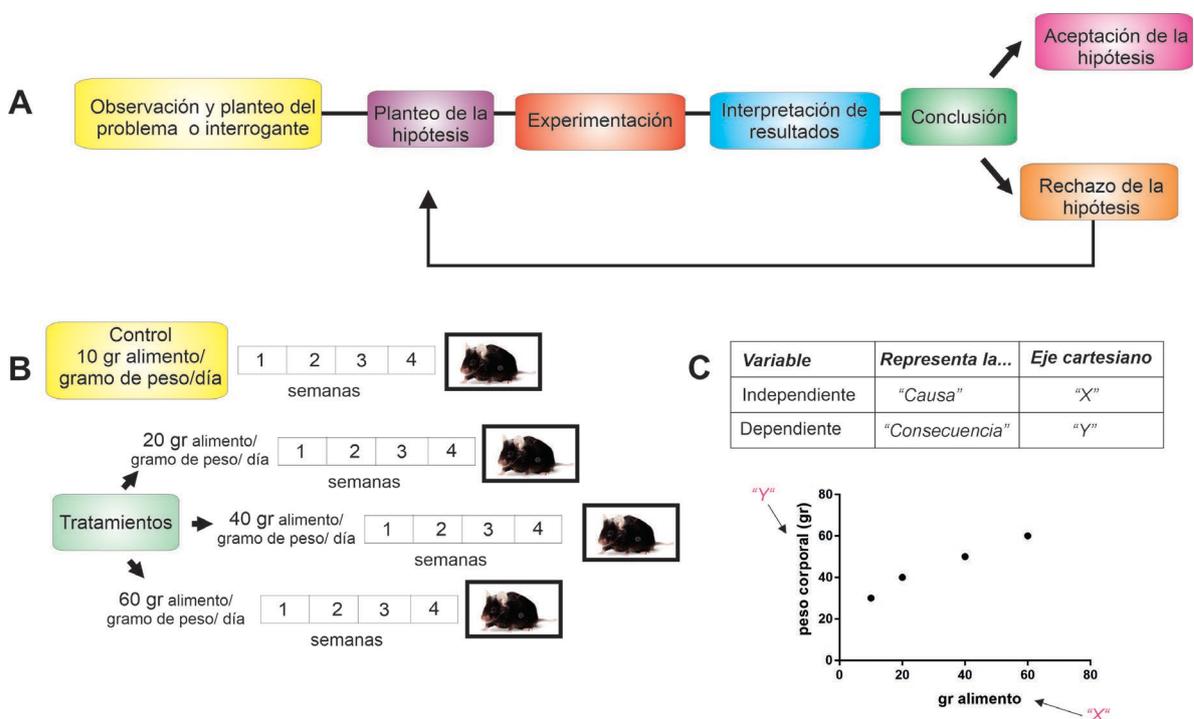
La investigación científica se basa en evidencias que provienen de la aplicación del método científico. Para entender el método científico pongamos un ejemplo muy sencillo, en el cual un investigador está estudiando la variable fisiológica: peso corporal. El investigador observó que ratones del laboratorio aumentan su peso corporal en respuesta a un aumento de la ingesta de alimento. Ahora bien, basándonos en este ejemplo, podemos aplicar el método científico, que consiste en la realización de los siguientes pasos:

- **Observación.** Los investigadores científicos pueden basarse en hechos observables o en bibliografía científica para estudiar el estado actual de una variable y así plantear una hipótesis. En el ejemplo, el investigador observó que los ratones que comían más alimento aumentaban de peso.
- **Planteo de hipótesis.** El investigador plantea la hipótesis, es decir, una suposición de acuerdo a los hechos que observó. En este caso la hipótesis es: "Los ratones que comen más aumentan más de peso".
- **Experimentación.** En este caso para probar la hipótesis planteada el investigador debe hacer un diseño experimental. Un diseño experimental podría ser seleccionar al azar un grupo de 20 ratones, a los cuales se les registrará el peso corporal antes y después del tratamiento, que consistirá en proporcionarles diferentes cantidades de alimento, por ejemplo: 20, 40 y 60 gramos de alimento/gramo de peso/ día, que arbitrariamente llamaremos A, B, C, respectivamente, durante 4 semanas de tratamiento. Es importante que los grupos experimentales que se someterán al tratamiento en cuestión deben ser comparados siempre con un grupo control, es decir, aquel que no se expone al tratamiento, y en el ejemplo mencionado sería un grupo de ratones expuesto a la misma cantidad de alimento (10 gramos de alimento) durante las 4 semanas. Al cabo de las 4 semanas de tratamiento, los ratones del grupo control, los que comieron A, B y C serán pesados.

- **Interpretación de resultados.** En nuestro ejemplo, los valores de peso de cada ratón de cada grupo experimental, se compararán mediante herramientas estadísticas (*ver más adelante*).
- **Conclusión.** De acuerdo a los resultados obtenidos y a las herramientas estadísticas se podrá validar o no la hipótesis planteada. En algunas ocasiones, si la hipótesis se rechaza, se puede reformular una nueva hipótesis con su respectivo diseño experimental.

En la **Figura 1.2**, se muestra un esquema que resume los pasos del método científico (**panel A**), el diseño experimental del ejemplo (**panel B**) y la gráfica de los resultados (**panel C**).

Figura 1.2. Esquematización del método científico



Resumen de los pasos del método científico. B. Diseño experimental para poner a prueba la hipótesis planteada en el ejemplo. C. Gráfica de las variables dependiente e independiente y su relación entre ellas en un eje cartesiano.

Es importante destacar que la validación de la hipótesis planteada mediante el método científico debe responder a ciertas características como la reproducibilidad, es decir, es la capacidad de un ensayo o experimento de ser reproducible o repetible por otros investigadores.

¿Cómo los investigadores muestran sus resultados? Tipos de variables fisiológicas y relación entre ellas. Tipos de gráficos

A menudo los científicos manipulan una variable fisiológica, llamada variable independiente, la cual representa la "causa" de una respuesta generada por el organismo. La "consecuencia" o respuesta fisiológica se estudia a través de la variable dependiente. A menudo, la relación en-

tre estas variables se muestra en un eje cartesiano, donde “X” es la variable independiente, manipulada por el investigador; y donde “Y” es la variable dependiente.

Retomando el ejemplo de la **Figura 1.2 B**, la cantidad de alimento se corresponde con la variable independiente, es decir, aquella que el investigador manipula; y el peso corporal con la variable dependiente. Habitualmente, los fisiólogos muestran los resultados de sus experimentos a través de gráficos con ejes cartesianos. En la **Figura 1.2 C**, se muestra un resumen de estas variables y cómo se ubican en el eje cartesiano.

Una visión sobre los tipos de variables y los gráficos más frecuentes pueden encontrarlo en el siguiente link, <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128326>, donde el docente de la Cátedra y autor de capítulos del presente libro, realiza una explicación.

Herramientas utilizadas para explicar fisiología. Mapa conceptual o diagrama de flujo

¿Qué son los mapas conceptuales?

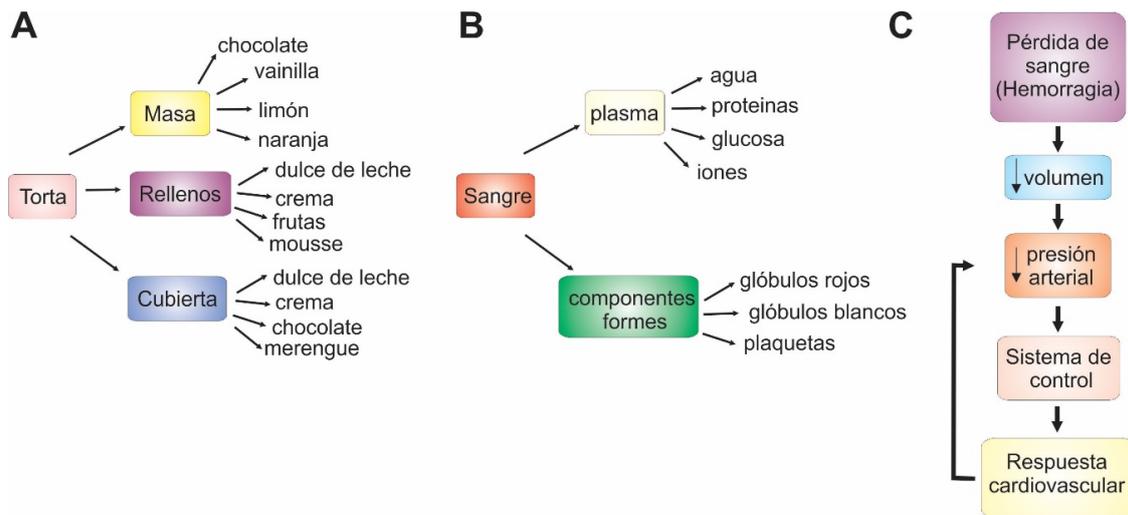
Los mapas conceptuales se emplean para resumir de manera gráfica conceptos y sus relaciones. Los mapas conceptuales representan herramientas de gran utilidad para explicar procesos fisiológicos ya que gracias a ellos se puede ordenar, jerarquizar y secuenciar información. No hay una única manera de plasmar los mapas conceptuales, ya que dependerá en muchas ocasiones de la cantidad de información que se conozca al realizarlo. Los mapas conceptuales podrán ser descriptivos, por ejemplo, aquellos que describan los componentes de una célula; o incluso mecánicos, es decir, a fin de mostrar la relación entre variables fisiológicas, por ejemplo, mecanismos de la regulación de la presión arterial.

A lo largo del presente libro, los estudiantes podrán observar que varios mecanismos homeostáticos se pondrán en marcha en nuestro organismo ante diferentes situaciones a fin de llevar las variables fisiológicas estudiadas al rango de la normalidad.

¿Cómo se realizan los mapas conceptuales?

Se realizan seleccionando de los textos, las palabras “*claves*” las cuales se ordenan y se relacionan entre sí mediante flechas. Por ejemplo, consideremos que queremos organizar información acerca de los componentes necesarios para realizar una torta. En este caso, podemos ordenarlos como se muestra en el **panel A** de la **Figura 1.3**, mientras que en los **paneles B y C** de la misma figura, se muestra la descripción de los componentes de la sangre y cuál es la respuesta del organismo ante la pérdida de sangre, conocida como hemorragia, respectivamente.

Figura 1.3 Mapas conceptuales



A y B describen los componentes de una torta y de la sangre. En **C** se muestra un diagrama de flujo para ilustrar la secuencia de eventos que se desencadenan a causa de la pérdida de sangre a corto plazo, es decir, el efecto a nivel de la disminución del líquido corporal, y consecuentemente de la presión arterial. A través de un sistema de control, (que veremos más adelante en este libro, mediante activación del sistema nervioso y liberación de hormonas) el sistema cardiovascular “trata” de normalizar o compensar la disminución de la variable fisiológica: presión arterial.

Con esta visión muy general y simple del objetivo de estudio de la Fisiología humana y la importancia de la investigación científica para esta disciplina, pretendemos introducir al estudiante en el maravilloso mundo de la Fisiología Humana, entendiendo que la investigación científica no sólo es necesaria (de hecho es imprescindible) para el avance del conocimiento, sino también para los estudiantes de grado, como forma de ordenamiento y estructuración de las diferentes variables de estudio.

Un gráfico, un mapa conceptual, un resumen, deben ser parte del aprendizaje por parte del estudiante. El hecho de poder elaborar un mapa conceptual a partir de un texto, ya implica gran parte del estudio. Pretendemos a lo largo de este libro, que los estudiantes realicen sus propios mapas conceptuales, grafiquen su conocimiento e interpreten los datos que se pueden obtener de un gráfico antes de abordar el texto.

Referencias

Boron,W y Boulpaep, E. (2017). Fisiología médica. España: Elseiver.
 Silverthorn, DU. (2007). *Fisiología humana. Un enfoque integrado*. España: Panamericana.

CAPÍTULO 2

Célula

Ana Rocío Roldán Palomo y María Paz Zoroza

Ningún proceso en fisiología es independiente de los fenómenos celulares. Para comprender mecanismos fisiológicos de células particulares de los distintos sistemas orgánicos, consideramos necesario incluir conceptos generales acerca de la estructura y función de la célula, sus organelas y componentes intracelulares, todos los cuales se expondrán en el presente capítulo.

Además, se analizará el metabolismo celular, la función de las enzimas en las reacciones catabólicas y anabólicas y el papel de la molécula de trifosfato de adenosina (ATP) como vínculo entre estas últimas. Se discutirá en este contexto, la función de las macromoléculas como sustrato y producto de las reacciones metabólicas como así también el rol, de cada una de ellas, dentro de la célula.

Por último, este capítulo profundizará sobre la composición de la membrana plasmática y a partir de ello se estudiarán los distintos tipos de transporte que existen en la misma. En particular, se analizarán los factores que modifican la velocidad de difusión simple (*Ley de Fick*).

Este capítulo permitirá al estudiante tener un panorama amplio sobre la célula, que será el objeto de estudio de los primeros capítulos de este módulo y que se profundizará conforme se avance en la lectura.

Advertencia al lector: algunas secciones nombrarán estructuras y/o componentes celulares cuya descripción se encuentra en secciones posteriores de este capítulo o de capítulos siguientes. No se preocupen, el conocimiento se incorpora de a poco.

Las células son los bloques que forman los organismos vivos

El estudio del universo biológico nos demuestra que la evolución produjo una enorme diversidad de formas vivientes. Existen alrededor de 8,5 millones de especies (animales, vegetales, hongos, protozoos y bacterias) cuyos comportamientos, morfologías y funciones difieren entre sí. Sin embargo, a nivel molecular y celular estas entidades tienen una organización similar.

La célula es la unidad estructural y funcional de los seres vivos que puede llevar a cabo todos los procesos vitales. Los estudios bioquímicos demostraron que la materia viviente está compuesta por los mismos elementos que la materia inorgánica, pero organizada de forma

diferente. La teoría celular, uno de los fundamentos de la biología moderna, afirma que: 1) todos los organismos vivos, están compuestos de una o más células, 2) Las reacciones químicas de un organismo vivo, incluidos sus procesos liberadores de energía y sus reacciones biosintéticas, tienen lugar dentro de la célula, 3) las células se originan de otras células; 4) las células poseen la información hereditaria de los organismos de los cuales son parte, y esta información pasa de una célula progenitora a una célula hija.

Todas las células comparten dos características esenciales. Una de ellas es que poseen una membrana celular (también llamada membrana plasmática) que separa el interior celular o citoplasma, del ambiente externo conocido como *medio interno* (ver Capítulo 3). La segunda, es el material genético – información hereditaria- que dirige las actividades de la célula y le permite reproducirse y transmitir sus características a la descendencia.

Características generales de las células

Como mencionamos anteriormente, los seres vivos se manifiestan de millones de formas distintas; pero si los clasificamos según el tipo de células de las que se componen, vamos a observar que existen dos tipos fundamentalmente diferentes de células: **eucariotas** y **procariotas**.

En líneas generales las células eucariotas son de mayor tamaño que las procariotas. La mayoría de las células eucariotas miden entre 10 y 30 micrómetros de diámetro, entre 3 y 10 veces menos que el poder de resolución del ojo humano; las células procariotas son aún más pequeñas.

Por lo tanto, para el estudio de la estructura de las células y sus componentes se utilizaron instrumentos que ofrezcan mejor resolución. La mayor parte de lo que se conoce hoy en día sobre estructura celular se obtuvo mediante distintas técnicas de tinción (colorantes que se adhieren a diferentes componentes de la célula) y a microscopios de diferente resolución como el microscopio óptico (resolución 0,2 micrómetros – 200 nanómetros-), el microscopio electrónico de barrido (resolución 10 nanómetros) y el microscopio electrónico de transmisión (resolución 0,2 nanómetros).

Otra diferencia entre células eucariotas y procariotas, es que las primeras poseen estructuras intracelulares rodeadas por membranas, llamadas organelas. Dichas estructuras, constituyen compartimentos dentro del citoplasma o fase acuosa, en los cuales se producen distintos procesos celulares. Las células procariotas no presentan organelas en su citoplasma. En la siguiente sección describiremos las principales estructuras intracelulares.

¿Sabías qué?

El poder de resolución es una medida de la capacidad para distinguir un objeto de otro, es la distancia mínima que debe haber entre dos objetos para distinguirlos como objetos diferentes. El ojo humano tiene una resolución de 1/10 milímetros o, lo que es lo mismo, 100 micrómetros. Por ejemplo, si miramos dos líneas, las vamos a poder distinguir por separado si están a una distancia mayor a 100 micrómetros; de lo contrario, a una distancia menor se verán como una sola línea más gruesa.

Por otro lado, la estructura y localización dentro del citoplasma del material genético constituye una importante diferencia entre las células procariotas y eucariotas. Los procariotas poseen una gran molécula circular de ácido desoxirribonucleico (ADN) que está en contacto directo con el resto de los componentes del citoplasma y se encuentra anclado a la membrana plasmática. Mientras que los eucariotas, poseen múltiples moléculas de ADN lineal que están fuertemente unidas a proteínas, y a su vez, se encuentran rodeadas por una doble membrana similar a la membrana plasmática -llamada envoltura nuclear- que lo separa de los otros contenidos celulares formando lo que se denomina núcleo.

Por último, cabe destacar que todos los organismos que poseen células procariotas son unicelulares, es decir están constituidos por una sola célula como, por ejemplo, las bacterias. Mientras que los organismos que poseen células eucariotas pueden ser unicelulares como los protozoos, hongos unicelulares (levaduras) o algas unicelulares; o pueden ser multicelulares, es decir que están constituidos por 2 o más células que a su vez pueden especializarse en funciones específicas. Ejemplo de estos últimos son las plantas, hongos y animales, entre ellos el propio ser humano. En la **Tabla 2.1** se enumeran las principales diferencias entre ambos tipos celulares.

Tabla 2.1. Comparación entre células eucariotas y procariotas

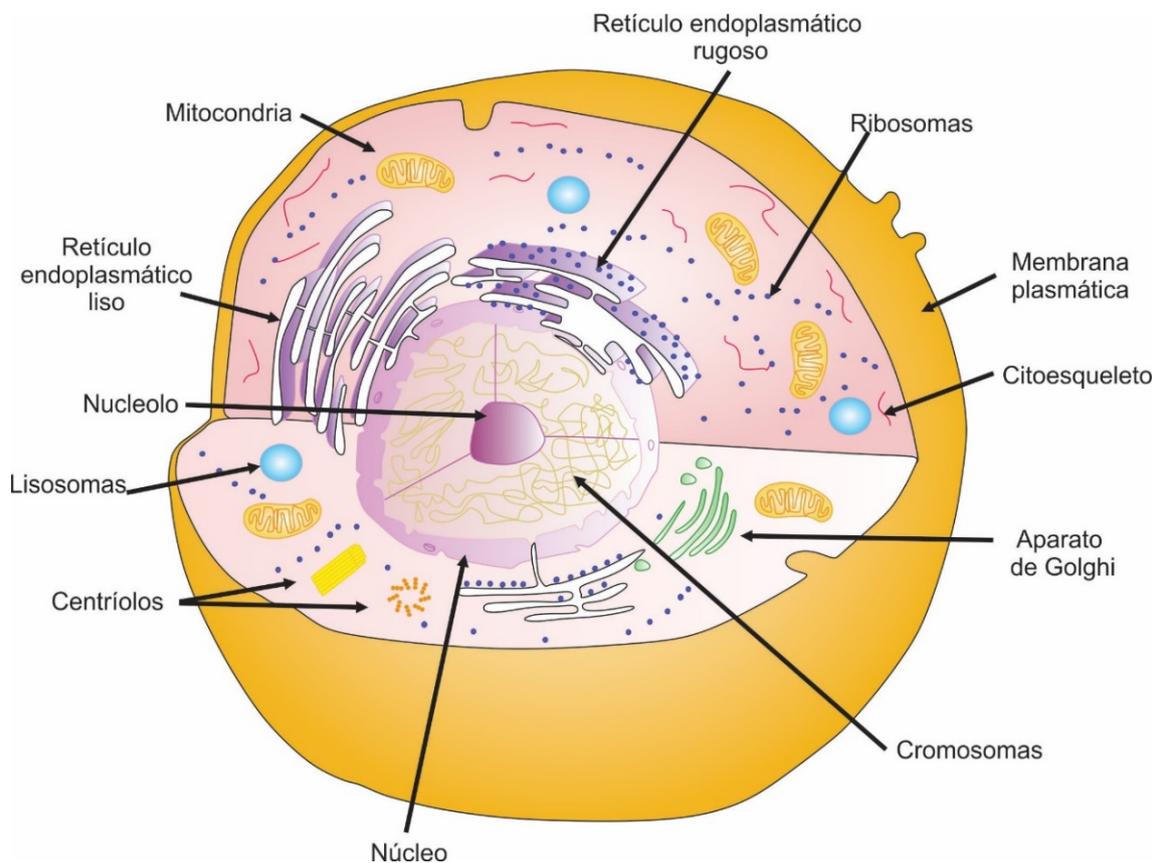
	Eucariota	Procariota
Tamaño	Mayor a 10 micrómetros.	Menor a 10 micrómetros.
Material genético	Núcleo que contiene el ADN y proteínas asociadas limitado por la envoltura nuclear.	Molécula de ADN circular, en contacto con el resto de los componentes del citoplasma. No tienen núcleo.
Presencia de organelas	Si.	No. Sólo ribosomas de menor tamaño.
Presencia de citoesqueleto	Si.	No.
Pared celular	Sólo presente en célula vegetal.	No.
Organismos en los que se encuentran	Unicelulares o multicelulares.	Unicelulares.
Reproducción	Sexual	Asexual

Nota. Principales diferencias entre las células procariotas y eucariotas. ADN: ácido desoxirribonucleico.

Células eucariotas

En este apartado estudiaremos la estructura de la célula eucariota (**Figura 2.1**). Si bien son varios los organismos compuestos de este tipo de células, nos centraremos en la descripción de las células eucariotas de animales mamíferos, ya que son de este tipo las células del cuerpo humano, objeto de estudio de este libro.

Figura 2.1. Esquema de una célula eucariota



Nota. La figura muestra las estructuras típicas de una célula eucariota animal.

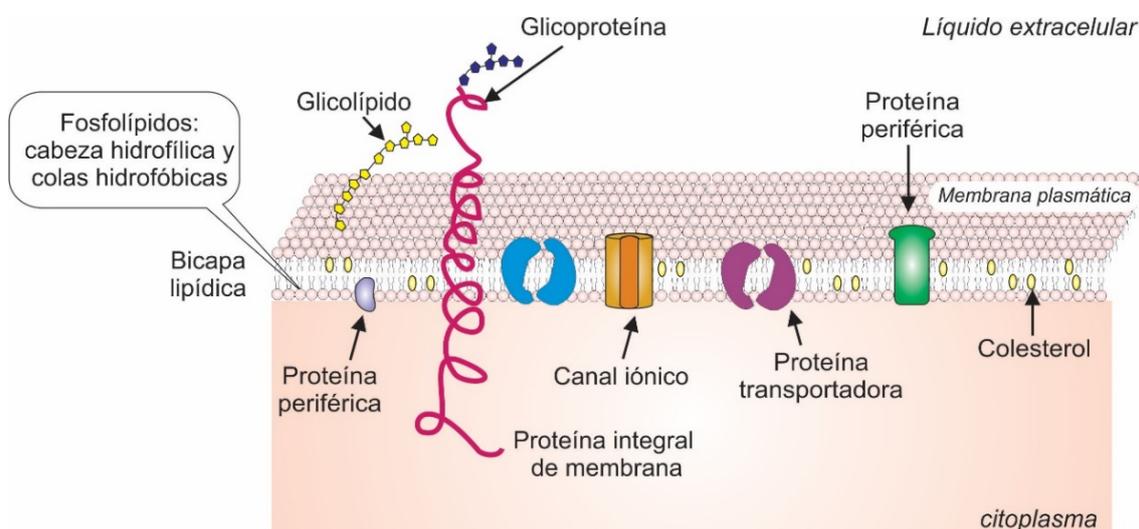
Membrana celular

Como dijimos, la estructura que delimita a una célula es su membrana celular externa o membrana plasmática, la cual separa el medio intracelular del líquido extracelular, y regula el tránsito de sustancias hacia afuera y hacia adentro de la célula. En células eucariotas algunas organelas están rodeadas con membranas similares, a la plasmática, denominadas membranas intracelulares, lo cual genera compartimentos dentro del citosol.

La membrana celular consiste en una delgada capa de fosfolípidos y proteínas. Las membranas están rodeadas por un medio acuoso (líquido intracelular y líquido extracelular), lo que hace que los **fosfolípidos** se dispongan formando una bicapa. Como “los similares se buscan entre sí”, los fosfolípidos se ubican en la bicapa con sus colas hidrófobas (es decir, no son afines al agua) hacia el interior de la membrana y sus cabezas de fosfato hidrofílicas (afines al agua) orientadas hacia el exterior y el citoplasma en contacto con el medio acuoso. A su vez en

esta membrana se encuentran inmersas moléculas de colesterol y proteínas, que le dan a la membrana el aspecto de mosaico (**Figura 2.2**).

Figura 2. 2. Estructura de la membrana plasmática



Nota. En esta figura se muestra la estructura de la membrana plasmática de una célula estándar: fosfolípidos, proteínas periféricas e integrales, canales iónicos, glicoproteínas y glicolípidos, y colesterol, entre otros.

La presencia del lípido **colesterol** en la membrana plasmática con capacidad de insertarse entre las colas hidrofóbicas de los fosfolípidos, le confiere a la membrana la propiedad de rigidez alrededor de la molécula de colesterol. Por otro lado, en células eucariotas donde se encuentra en concentraciones relativamente altas, también previene el congelamiento a bajas temperaturas.

Las superficies interior y exterior de la membrana difieren en su composición química. En muchos tipos celulares, en la capa externa se encuentran glicolípidos, o sea lípidos unidos a azúcares. La composición de proteínas en las dos capas también difiere. Existen proteínas que están insertas en la membrana atravesándola, llamadas **proteínas integrales**. Estas poseen una determinada orientación dentro de la membrana siendo diferentes el lado citoplasmático al lado que mira al exterior celular, si se analiza la composición de aminoácidos y la estructura. Además, del lado citoplasmático de la membrana se encuentran proteínas conocidas como **proteínas periféricas** que sobresalen de la membrana y están ligadas a partes de las proteínas integrales. Del mismo modo, se encuentran en la cara externa de la membrana, proteínas periféricas, las cuales están unidas a cadenas de hidratos de carbono de los glicolípidos presentes.

Las membranas de diferentes células y de las organelas tienen proteínas dispuestas de forma muy diferente que determinan muchas de las funciones de esas membranas en particular. Las proteínas integrales de membrana pueden actuar como:

- canales iónicos, proteínas que forman orificios a través de los cuales pueden fluir iones específicos. Casi todos los canales iónicos son selectivos, o sea dejan pasar un solo tipo de ion (Ej. canales de potasio).

- transportadores (intercambiadores, cotransportadores, transporte único) los cuales llevan de forma selectiva sustancias polares y algunos iones a través de la membrana.

- receptores, proteínas que se unen a un tipo específico de molécula: el ligando, desde el lado externo de la célula. Esta unión permite el reconocimiento de la célula y es capaz de cambiar el metabolismo de ésta al promover una serie de eventos intracelulares. Este proceso se estudiará en detalle en el *Capítulo 5*.

- enzimas, que catalizan reacciones químicas específicas, en este caso en la superficie interna o externa de la célula. Volveremos sobre este tema más adelante en este capítulo.

- Proteínas de fijación, las cuales se unen entre sí a proteínas de membrana de células vecinas o a proteínas del citoesqueleto de la propia célula.

Las proteínas periféricas, también pueden actuar como enzimas, proteínas de fijación, participan en el transporte de sustancias y orgánulos dentro de la célula, cambios en la forma de la célula y en la división celular.

Varias de estas funciones se discutirán más adelante en este capítulo y en el *Capítulo 4*, de electrofisiología.

La estructura de la membrana plasmática se describe a través del modelo de mosaico fluido.

Según este modelo, la membrana plasmática no es una estructura rígida, sino que se parece a un mar de lípidos que están en constante movimiento y tiene un mosaico de proteínas diferentes. Algunas proteínas flotan libremente como si fueran embarcaciones navegando en un mar de lípidos, desplazándose en el plano de la bicapa o girando en sus propios ejes. Mientras otras están ancladas en localizaciones específicas como si fueran barcos en el puerto, ya que se encuentran asociadas a proteínas del citoesqueleto.

¿Sabías qué?

Un modelo es una representación que permite explicar diferentes fenómenos y/o estructuras, que surge de investigaciones científicas realizadas a lo largo de los años. Un modelo ayuda a la comprensión de dichos fenómenos.

Núcleo

El núcleo es la estructura más grande dentro del citoplasma de células eucariotas. La mayor parte de las células poseen un solo núcleo, aunque células como el glóbulo rojo carecen de esta estructura ya que lo pierden durante su maduración. Otras células como el músculo esquelético poseen más de un núcleo.

El núcleo está delimitado por la envoltura nuclear que consta de dos membranas concéntricas, cada una de ellas es una bicapa lipídica. La membrana externa se continúa con el retículo endoplasmático rugoso. A intervalos frecuentes las dos membranas se fusionan y forman poros nucleares, por donde circulan moléculas entre el citoplasma y el núcleo. Cada poro nuclear está constituido por más de 100 proteínas distintas que rodean la abertura central que se forma con la fusión de las membranas. El tamaño del poro es 10 veces más grande que el orificio de un canal iónico.

A través de los poros nucleares pueden transportarse moléculas pequeñas e iones por difusión pasiva, mientras moléculas como el ácido ribonucleico (ARN) o proteínas, atraviesan el poro mediante un proceso que requiere gasto de energía metabólica. En este proceso, las moléculas se reconocen y se transportan selectivamente a través del poro hacia dentro o hacia afuera del núcleo. Ejemplos del transporte de moléculas grandes a través del poro son, las proteínas necesarias para el funcionamiento nuclear, que se desplazan desde el citoplasma al núcleo; y los ARN recién formados, que se transportan desde el núcleo al citoplasma de esta manera.

Como se mencionó anteriormente, las células eucariotas poseen ADN lineal que está fuertemente unido a proteínas llamadas histonas y a otras proteínas no histonas, permitiendo que la larga molécula de ADN se pueda empaquetar en el interior del núcleo. Cada molécula de ADN con sus proteínas conforma un cromosoma, estos se encuentran en el núcleo. El núcleo de un ser humano posee 46 cromosomas, en los que se encuentra la totalidad de la información genética, es decir, el genoma. Los cromosomas, pueden verse como una maraña de hilos llamada cromatina, cuando la célula no está dividiéndose; mientras que pueden observarse como entidades independientes en el momento de la división celular ya que se condensan.

El núcleo contiene uno o dos cuerpos esféricos llamados nucléolos donde se producen los ribosomas. El nucléolo es una región constituida por filamentos de cromatina, ARN ribosómico y proteínas que conforman el ribosoma.

El núcleo desempeña dos funciones fundamentales: 1- contener la información hereditaria que se transmitirá de célula a célula, y de organismo a organismo haciendo que el hijo se asemeje a los progenitores y lo hacen único; 2- controlar las actividades de la célula, haciendo que las moléculas que ella necesite se produzcan en la cantidad y momento necesario.

Citoplasma

El citoplasma está constituido por todos los compuestos que rodea la membrana plasmática, exceptuando al núcleo; y comprende al 1) citosol y 2) a las organelas.

- El **citosol** o líquido intracelular, es la parte acuosa del citoplasma que rodea a las organelas. Está compuesto en una 70% de agua donde están disueltas diferentes sustancias como iones, aminoácidos, proteínas, glucosa, lípidos, ATP, O₂, CO₂, diferentes productos de desechos, etc. En algunos momentos de la vida de la célula, se pueden observar "cúmulos" de almacenamiento (sustancia de reserva). Ejemplos de estos cúmulos son gotas de lípidos compuestos de triglicéridos y agregados de glucógeno, llamados gránulos de glucógeno. El citosol es el lugar donde ocurren muchas de las reacciones químicas que mantienen viva a la célula, reacciones a partir de las cuales se genera energía metabólica (ATP) y reacciones en las que se producen los materiales fundamentales para el crecimiento celular.

- Las **organelas** son estructuras celulares especializadas en un proceso particular. A pesar de la cantidad de reacciones químicas que ocurren dentro de la célula, no interfieren entre sí gracias a que se llevan a cabo dentro de un compartimento específico. La cantidad y número de organelas que poseen las células depende de la función que cumpla en el tejido que con-

forma. Por ejemplo, una célula con elevada actividad metabólica tendrá muchas mitocondrias, que proveen del ATP necesario. Algunas de estas organelas son sistemas de membranas internas que dividen físicamente a la célula en compartimentos separados definidos por membranas cerradas selectivamente permeables.

- Ribosomas, estas organelas son las más abundantes en el citoplasma, una célula eucariota puede tener más de 15000 ribosomas, y como mencionamos anteriormente, esta estructura es fundamental para la síntesis de proteínas. Los ribosomas están formados por dos subunidades compuestas de ARN ribosómico y alrededor de 50 proteínas diferentes. Podemos encontrarlos “libres” en el citoplasma o adheridos al retículo endoplásmico (*ver más adelante*). Los primeros, se caracterizan por sintetizar proteínas que serán utilizadas en el citosol, como enzimas; mientras que los adheridos al retículo endoplasmático, sintetizan proteínas que serán exportadas de la célula, o serán destinadas a formar parte de un orgánulo particular, o de la membrana plasmática.

- Citoesqueleto, es una red de filamentos proteicos que se extiende a través del citosol, cuya función se relaciona con: el mantenimiento de la organización celular, movimiento, posicionamiento de sus organelas y control del tránsito intracelular de sustancias. Se distinguen tres tipos de filamentos proteicos que integran el citoesqueleto:

- microtúbulos, compuesto principalmente de la proteína tubulina, son largo y huecos. Se ensamblan a partir de un centro organizador próximo al núcleo y se extiende radialmente desde allí hacia la membrana plasmática. Contribuye a dar forma a la célula, al movimiento de vesículas secretoras de hormona o neurotransmisores, y durante la división celular.

- filamentos intermedios, son más delgados que los microtúbulos y su composición proteica varía según de que célula se trate. Se encuentran en los lugares de la célula que soportan mayor tensión mecánica, colaboran en mantener la ubicación del núcleo y a la unión de células entre sí.

- microfilamentos, son los más delgados de todos los filamentos que componen el citoesqueleto y están compuestos por la proteína actina. Están involucrados en soporte mecánico de la célula disponiéndose por debajo la membrana plasmática asociado a proteínas integrales de membrana. Además, contribuyen al movimiento celular, en procesos como la migración de glóbulos blancos hacia el foco infeccioso; y a la contracción de células musculares al asociarse a otras proteínas como la miosina (*ver Capítulo 6*).

- vesículas, son sacos rodeados de membrana cuyas principales funciones son almacenamiento temporario y transporte de materiales tanto de un lugar a otro de la célula como hacia el exterior e interior celular. Un ejemplo, son vesículas que almacenan neurotransmisores en las neuronas. Al llegar la señal (el potencial de acción) generan una entrada del ion calcio a la neurona, que desencadena el mecanismo por el cual las vesículas, llenas de neurotransmisor, se fusionan con la membrana plasmática liberándolo al medio extracelular.

Existen vesículas especializadas para una determinada función y esto se debe al contenido que poseen. Por ejemplo, los lisosomas son vesículas que contienen enzimas hidrolíticas, aisladas del resto de la célula. Estas enzimas son capaces de degradar proteínas, lípidos, hidratos

de carbono, y que actúan a pH ácido, el cual es provisto por el lisosoma. Una de las funciones es el reciclado de organelas deterioradas. Estas ingresan al lisosoma y son degradadas por las enzimas. Luego los aminoácidos, glucosa, ácidos grasos (productos de la degradación enzimática) son transportados al citosol para su utilización.

- Retículo endoplasmático (RE), el retículo endoplasmático es una red de sacos aplanados y tubos conectados entre sí, que es característico de las células eucariotas. El RE se extiende desde la membrana externa del núcleo, con la cual se conecta, hacia el citoplasma (ver **Figura 2.1**).

Existen dos categorías de RE, que difieren tanto en estructura como en su función. El RE rugoso (RER), se caracteriza por tener su membrana externa asociado a ribosomas, y las proteínas que éstos sintetizan ingresan a los espacios que hay en el interior del RER para su procesamiento y distribución. El procesamiento que ocurre en el interior de RER, se debe a la presencia de enzimas que en algunos casos unen hidratos de carbono a las proteínas, y en otros casos, distintas enzimas son capaces de agregar fosfolípidos. Estas moléculas pueden insertarse en las membranas de organelas, de la membrana plasmática o liberarse al medio externo por exocitosis (como será descripto, por ejemplo, en el *Capítulo 6* en la exocitosis de la acetilcolina de la terminal nerviosa, o en el *Capítulo 14*, durante la síntesis y secreción de insulina por la célula β pancreática, etc).

El RE liso (REL), está formado por una red de tubos que se continua con el RER y se diferencia de éste porque no posee ribosomas adheridos. Dentro del REL se encuentran enzimas que sintetizan ácidos grasos y hormonas lipídicas. Además, en células como los hepatocitos (células del hígado), colabora en la detoxificación de sustancias como fármacos liposolubles y ayuda a eliminar sustancias tóxicas como el alcohol. Por otro lado, en las células musculares, el REL funciona también como reservorio del ion calcio (Ca^{+2}), el cual es necesario para la contracción muscular.

- Complejo de Golgi, el complejo de Golgi es otro sistema de endomembranas formado por sacos aplanados apilados llamados cisternas, rodeados por tubos y vesículas (ver **Figura 2.1**). En las células de mamíferos habitualmente se encuentran entre 10 y 20 complejos de Golgi por célula. La cisterna de entrada se orienta mirando hacia el RER, desde allí llegan vesículas con proteínas recién formadas. La cisterna de salida mira hacia la membrana plasmática. Entre la cisterna de salida y la de entrada, se encuentran las cisternas mediales. En cada tipo de cisterna se producen distintos procesos, en los que participan grupos de enzimas diferentes. Esta organela funciona como centro de procesamiento, compactación y distribución de proteínas, cuyos destinos finales son: la membrana plasmática, otras organelas o proteínas que serán liberadas al medio extracelular.

El procesamiento es el siguiente:

-Las proteínas sintetizadas en el RER, son rodeadas por una porción de la membrana de éste, formando una vesícula, que viaja hasta la cisterna de entrada del Aparato de Golgi y se fusiona a la membrana de esta organela, liberando las proteínas en el interior de la cisterna.

-Las proteínas se mueven hacia las cisternas mediales donde las enzimas las modifican formando glucoproteínas y lipoproteínas.

-Nuevas vesículas se generan de las cisternas mediales y transportan las proteínas hacia la cara de salida donde se siguen modificando, se clasifican, se empaquetan y se rodean de membrana.

-Algunas proteínas abandonan la cisterna de salida y quedan almacenadas en vesículas secretoras, las cuales se liberarán al medio ante una señal. Ejemplo de esto, es la hormona insulina, producida por las células β pancreáticas.

-otras proteínas procesadas, ancladas a una vesícula, viajan a la membrana plasmática y se fusionan con ella. De esta manera, se agregan porciones nuevas a la membrana plasmática modificando la cantidad de proteínas existentes en esta, y agregando nuevas proteínas al conjunto que poseía la membrana.

-Por último, otro destino que tienen las vesículas junto con proteínas recién procesadas es formar parte, por ejemplo, de lisosomas.

- Mitocondrias, por ultimo describiremos a las mitocondrias, las cuales están constituidas por una membrana mitocondrial externa y una membrana mitocondrial interna la cual se encuentra plegada formando crestas. El espacio entre ambas se encuentra lleno de un líquido similar al citosol; mientras que, en el espacio interno, el líquido presente se diferencia bastante del citosol debido al transporte selectivo de sustancias que posee la membrana interna. El fluido limitado por la membrana interna se denomina matriz mitocondrial. Una particularidad de esta organela es que posee varias copias de una molécula de ADN circular y ribosomas, ambos similares al de las células procariotas, con lo cual son capaces de sintetizar alguna de las enzimas necesarias para su propio funcionamiento.

En las mitocondrias se degradan moléculas orgánicas liberando energía con la ruptura de sus enlaces químicos mediante un proceso que consume oxígeno: la respiración celular. En este proceso, la energía liberada se aprovecha para la producción de ATP (*ver más adelante en este capítulo*) que podrá ser utilizada para realizar otros procesos celulares.

La cantidad de mitocondrias depende de la actividad que la célula posea. En promedio, hay unas 2000 mitocondrias por célula, pero las células que desarrollan trabajos intensos, como las musculares cardíacas, tienen un número mucho mayor que las células poco activas, como por ejemplo las epiteliales.

Hasta aquí, se describieron estructuras celulares que se encuentran en células eucariotas, en la próxima sección se mencionarán brevemente las células procariotas y las diferencias con las eucariotas.

Células procariotas

Si bien procariotas y eucariotas comparten procesos celulares similares, estos ocurren en diferentes espacios celulares. La membrana plasmática de procariotas posee una permeabilidad selectiva y la separa del medio circundante al igual que la membrana de eucariotas, pero

también ocurren procesos como la respiración celular (y la fotosíntesis en caso que sean fotosintéticas). Además, la membrana está rodeada por una estructura llamada pared celular la cual le sirve de protección mecánica debido a su rigidez.

Con respecto al citoplasma de estas células (también llamado protoplasma), contiene agua, iones, proteínas con función estructural, enzimas, moléculas pequeñas utilizadas como fuente de energía y ribosomas, compuestos por ARN ribosómico y proteínas al igual que los eucariotas, pero de menor tamaño, donde ocurre la síntesis proteica.

Como mencionamos anteriormente, el cromosoma procariota es una molécula de ADN circular no asociado a proteínas, anclado a la membrana plasmática donde se encuentran codificadas todas las proteínas del microorganismo. Además, en algunas bacterias, se puede encontrar un ADN circular más pequeño que el cromosómico, el cual le proporciona resistencia a uno o más antibióticos.

Dentro de los organismos procariotas están las bacterias. Muchas de ellas son patógenas, es decir, generan enfermedades en humanos cuando ingresan al organismo. Por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis* que provoca la tuberculosis; *Streptococcus pneumoniae*, principal agente etiológico de la neumonía; *Streptococcus pyogenes* que genera faringoamigdalitis (aunque en este caso, también puede ser producida por virus). Existen también bacterias que habitan nuestro organismo sin provocar enfermedades. Se denomina microbiota a la comunidad de microorganismos vivos (principalmente bacterias y hongos) que residen algún órgano del cuerpo humano en contacto con el exterior. Por ejemplo, encontramos la microbiota pulmonar, habitando el tracto respiratorio inferior o la microbiota intestinal, en el tubo digestivo. Con respecto a esta última, actualmente muchas investigaciones sostienen que la microbiota intestinal es indispensable para el correcto crecimiento corporal, el desarrollo de la inmunidad y la nutrición; y que alteraciones en la misma podrían explicar, por lo menos en parte, patologías como el asma y la obesidad (ver el anexo del Capítulo 12).

¿Los virus son células?

Los virus son partículas de material genético (ADN o ARN) que puede estar o no rodeado por proteínas. Fuera de la célula hospedadora (procariota o eucariota), los virus son metabólicamente inertes. Si bien los virus contienen sus propios cromosomas, necesitan de la maquinaria biosintética de la célula (ribosomas, enzimas, aminoácidos, etc) para elaborar sus proteínas.

Componentes químicos de la célula

La estructura celular es la consecuencia de una combinación de moléculas organizadas en un orden preciso. De igual manera que las células son los bloques con los que se construyen los tejidos y organismos, las moléculas son los bloques que construyen las células.

Los componentes químicos de la célula se clasifican en inorgánicos (agua y iones) y en orgánicos (lípidos, ácidos nucleicos, hidratos de carbono y proteínas). Del total de los componentes celulares, el 80% aproximadamente corresponden al agua, un 2,5% corresponden a sales minerales y el resto son compuestos orgánicos. La mayor parte de las estructuras celulares poseen lípidos y moléculas muy grandes (denominadas polímeros o macromoléculas). Los polímeros a los que nos referimos son ácidos nucleicos, hidratos de carbono y proteínas y son cada uno de los componentes químicos se describen a continuación.

¿Qué es un polímero?

Un polímero es una molécula grande formada por la unión covalente de moléculas más pequeñas (parecidas o idénticas) denominadas monómeros, las cuales son sus unidades estructurales. En la reacción química mediante la cual se unen dos monómeros, se pierde una molécula de agua; o sea son reacciones de deshidratación.

Compuestos inorgánicos

La mayoría de las células están formadas fundamentalmente por agua (H_2O). Del agua total presente en el organismo el 95% representa el agua libre. El agua ligada está unida laxamente por uniones no covalentes, inmovilizada dentro de macromoléculas. Además, el agua tiene la propiedad de absorber calor evitando cambios bruscos de temperatura dentro de la célula.

Las concentraciones de los iones son distintas en el líquido intracelular y en el medio que rodea la célula. Por ejemplo, cationes como potasio (K^+), magnesio (Mg^{2+}), hidrógeno (H^+) y aniones como bicarbonato (HCO_3^-) y fosfato (HPO_4^{2-}) están más concentrado en el interior celular que en el líquido circundante. Mientras que el sodio (Na^+), calcio (Ca^{2+}) y cloruro (Cl^-), están localizados principalmente en el líquido extracelular.

Los iones en general, están involucrados en mantener la homeostasis del medio interno a través de mecanismos que regulan el equilibrio hidroelectrolítico y el equilibrio ácido base (ver *Capítulo 22*). Algunos iones forman parte de proteínas, por ejemplo, el hierro (Fe^{2+}) forma parte de la hemoglobina proteína que transporta oxígeno (O_2); el calcio (Ca^{2+}) en su forma iónica actúa como transmisor de señales intracelulares; cuando se encuentra unido a fosfatos y carbonatos forma parte de la estructura del hueso y los dientes. El yoduro (I_2), por ejemplo, es un componente de la hormona tiroidea.

Compuestos orgánicos

Los compuestos orgánicos, son moléculas que contienen carbono. Si bien dentro de la célula hay miles de moléculas orgánicas diferentes, todas ellas están compuestas por relativamente pocos elementos; además de carbono, contienen hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Se describirán a continuación los cuatro tipos de compuestos orgánicos.

Lípidos

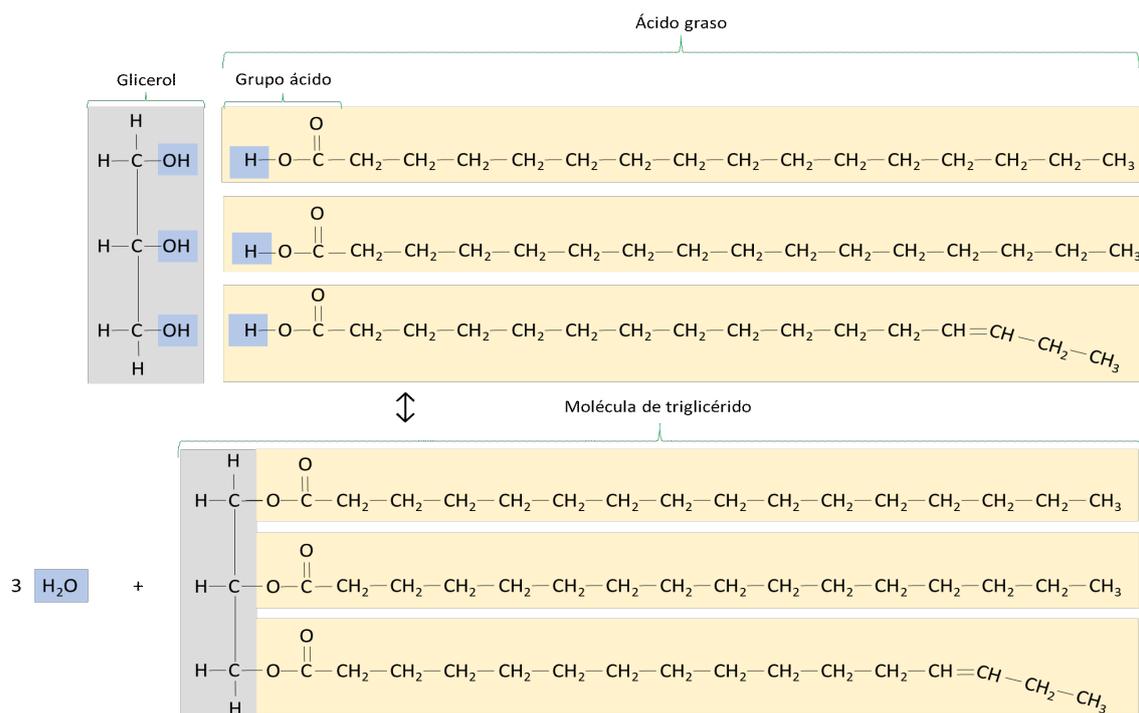
Los lípidos son moléculas caracterizadas por ser insolubles en agua (hidrofóbicos) y solubles en solventes orgánicos (lipofílicos). Ningún otro rasgo estructural unifica a los lípidos como

grupo molecular. Están formados por los átomos de carbono, hidrogeno y oxígeno, dispuestos en largas cadenas carbonadas o en anillos. Al ser hidrofóbicos, los lípidos deben ser transportados en la sangre unidos a proteínas (hidrofílicas); en estos complejos los lípidos quedan en el interior y la proteína por fuera, en contacto con el plasma. Los lípidos, incluyen a los triglicéridos, fosfolípidos y esteroides.

Los **triglicéridos** (o triacilgliceroles), son moléculas de almacenamiento de energía, en general en forma de aceite o grasa, y pueden encontrarse en altas concentraciones en tejidos. En los mamíferos, los adipocitos son las células donde se almacenan los triglicéridos cuando el animal está bien alimentado, y los libera cuando se requiere un aporte extra de energía. La energía aportada por los triglicéridos es más del doble de la que libera la misma cantidad de hidratos de carbono. Además, el tejido graso que rodea algunos órganos como los riñones, los protege ante posibles golpes; también son buenos aislantes de temperatura, por lo cual algunos mamíferos como los lobos marinos, poseen gran cantidad de grasa debajo de la piel.

La estructura química de los triglicéridos está formada por la unión de una molécula de glicerol (alcohol de 3 carbonos) y 3 ácidos grasos de cadena larga (**Figura 2.3**).

Figura 2.3. Estructura química de los triglicéridos



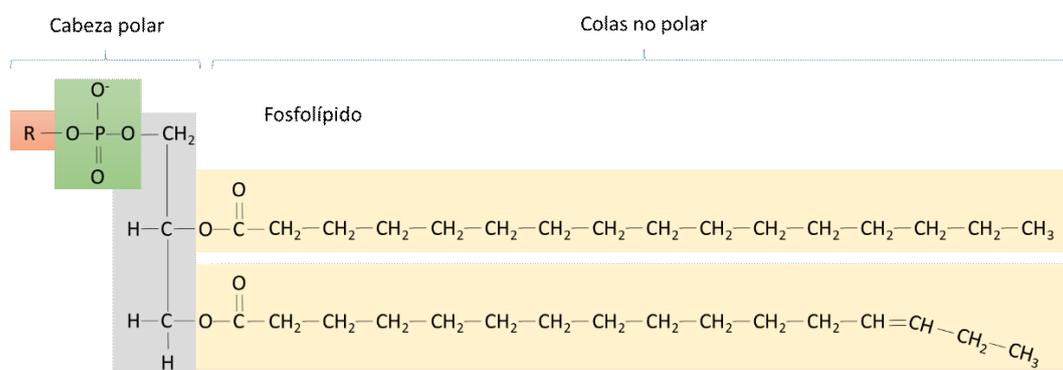
Nota. Representación de la formación de un triglicérido a partir de la unión de tres ácidos grasos a una molécula de glicerol. Cada enlace formado elimina una molécula de agua. Note que las cadenas de ácidos grasos pueden ser saturadas, cuando los enlaces entre carbonos son simples, o insaturados cuando las cadenas de los ácidos grasos exhiben dobles enlaces (-C=C-).

Los grupos ácido de estos ácidos grasos se combinan con el grupo alcohol del glicerol. Cuando solo dos de los carbonos del glicerol están unidos a ácidos grasos, la molécula se llama diacilglicerol (DAG).

Otro tipo de lípido muy común en las células, son los **fosfolípidos** y **glucolípidos**. Como ya vimos, estos compuestos desempeñan papeles estructurales fundamentales ya que forman las membranas celulares. Estos lípidos están compuestos de dos cadenas de ácidos grasos unidos a un esqueleto de glicerol; pero el tercer carbono está unido a otra estructura.

En el caso de los fosfolípidos, el tercer carbono está unido a un grupo fosfato (y habitualmente este a su vez está unido a otro grupo polar). Debido a que el grupo fosfato está cargado negativamente y por lo tanto es hidrofílico, y que los ácidos grasos son hidrofóbicos, tenemos como resultado que los fosfolípidos son moléculas anfipáticas. Las moléculas anfipáticas son aquellas que poseen partes polares (hidrofílicas) y partes no polares (hidrofóbicas). Esta característica es la que permite que se formen las bicapas al disolverse en agua, base de la estructura en las membranas biológicas. En la **Figura 2.4** están representados esquemáticamente.

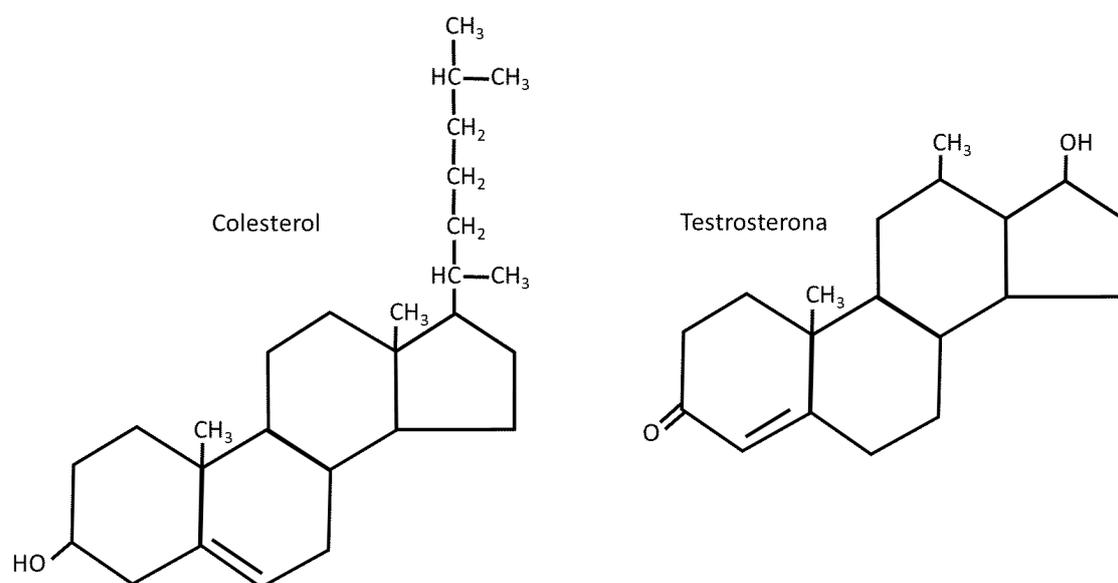
Figura 2.4. Representación de una molécula de fosfolípido



Nota. En naranja se resaltan las colas no polares provenientes de los ácidos grasos unidas al esqueleto carbonado del glicerol (en gris). A este último, se une la molécula de fosfato (señalada en verde), que a su vez, habitualmente se encuentra unida a otro grupo químico polar (representada con R).

En los glucolípidos, el tercer carbono está ocupado por una cadena corta de hidratos de carbono (entre 1 y 15 monosacáridos). Los carbohidratos son polares, con lo cual los glucolípidos también son moléculas anfipáticas.

Por último, mencionaremos a los **esteroides**. Estos lípidos son muy diferentes en estructura a los mencionados anteriormente, pero se los agrupa ya que son insolubles en agua. Los esteroides poseen una estructura compuesta por cuatro anillos de carbono unidos, y algunos poseen una cola hidrofóbica (**Figura 2.5**). El más abundante en las células es el colesterol, el cual puede ser sintetizado en el hígado o adquirirlo de la dieta. Otros ejemplos de esteroides son las hormonas sexuales (testosterona, estrógenos y progesterona) y hormonas secretadas por la corteza suprarrenal (cortisol, aldosterona), las cuales se sintetizan a partir del colesterol.

Figura 2.5. Ejemplos de compuestos esteroides

Nota. Ambos poseen la estructura característica de cuatro anillos. En el caso del colesterol, posee una cadena carbonada mientras que la testosterona (hormona sexual) carece de ella.

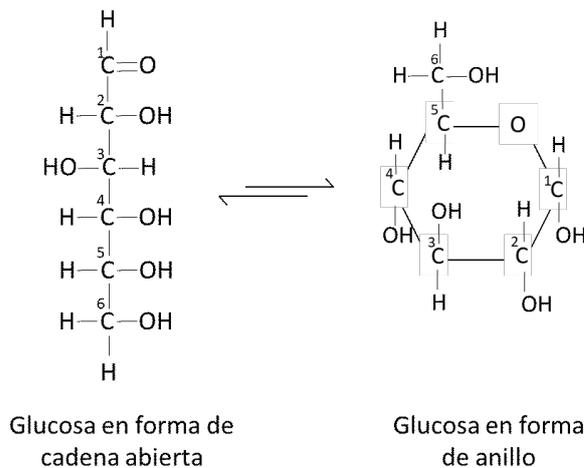
Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono (también llamados glúcidos o carbohidratos) actúan en los seres vivos principalmente como fuente de energía, que es utilizada para la formación de ATP, molécula que describiremos en la siguiente sección. Además, pueden formar parte de unidades estructurales como la celulosa (polímero de glucosa) presente en vegetales, o la desoxirribosa, azúcar presente en el ADN.

Los hidratos de carbono se pueden clasificar según la cantidad de azúcares simples que contengan en: monosacáridos, disacáridos y polisacáridos.

Los elementos que constituyen los **monosacáridos** (también llamados azúcares simples) son carbono, hidrogeno y oxígeno. Por cada molécula de oxígeno hay dos de hidrogeno, o sea la misma relación en el agua; y por cada carbono tienen una molécula de agua. Por esta razón se denominan hidratos de carbono, lo que significa carbono hidratado. Los monosacáridos poseen de tres a siete átomos de carbono y son altamente soluble en agua. Las moléculas que tienen más de cinco carbonos pueden encontrarse como cadenas abiertas, pero al solubilizarse, producen una reacción interna en la cual se genera una estructura en anillo (**Figura 2.6**). En humanos, la fuente principal de energía es el monosacárido glucosa, la cual se transporta por el torrente sanguíneo a las células del cuerpo. Un paciente que recibe alimentación endovenosa, obtiene la glucosa disuelta en una solución iónica parecida a los fluidos corporales.

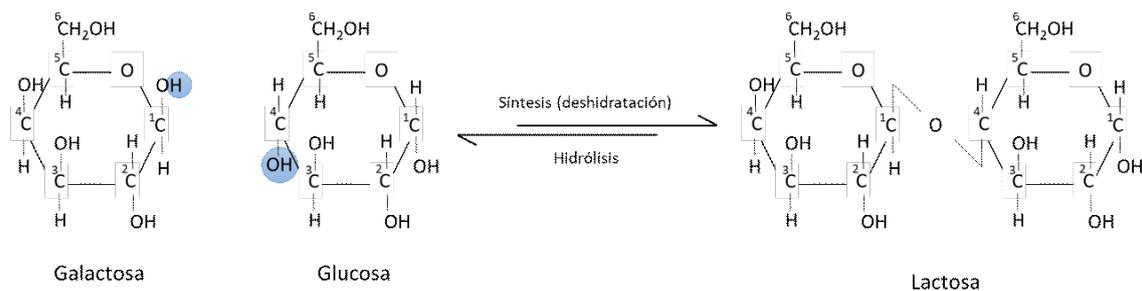
Figura 2.6. Estructura de la glucosa, en su forma lineal y cerrada



Nota. Estructura de cadena lineal y en anillo de la molécula de Glucosa (monosacárido de 6 carbonos). Dicha molécula se encuentra en forma de anillo en solución acuosa.

Si dos moléculas de monosacárido (compuestas por 6 carbonos) se combinan mediante una reacción de deshidratación, pueden formar una molécula de **disacárido**. Un disacárido común es la lactosa, azúcar que existe solo en la leche y está formada por una molécula de glucosa y otro monosacárido llamado galactosa. Para utilizar un disacárido como fuente de energía, se escinde en sus monómeros a través de una reacción de hidrólisis; o sea se añade una molécula de agua (**Figura 2.7**).

Figura 2.7. Ejemplo de la formación de un disacárido



Nota. Las reacciones de deshidratación de dos monosacáridos, llevan a la síntesis de un disacárido; en este ejemplo la unión de glucosa y galactosa forman lactosa. Estas reacciones implican la pérdida de una molécula de agua (círculos celestes), mientras que para que se escindan los dos monosacáridos se requiere la adición de una molécula de agua – hidrólisis–.

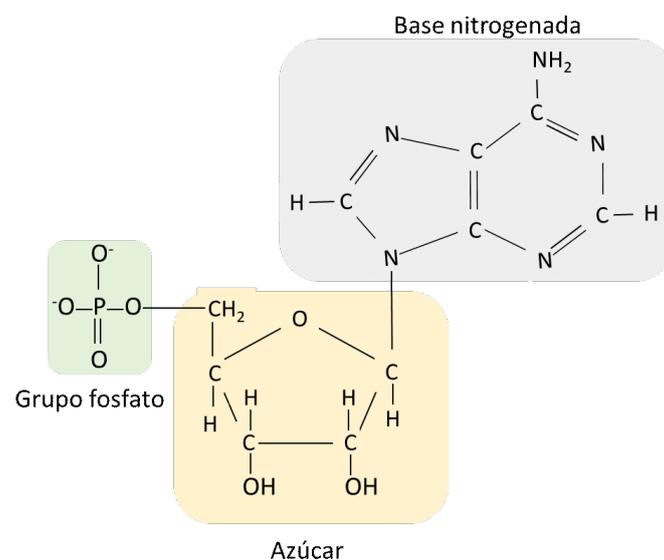
Finalmente, los **polisacáridos** son cadenas largas de decenas a centenas de monosacáridos unidos en reacciones de deshidratación. El **glucógeno** es un polímero ramificado de glucosa y la principal forma de almacenamiento de este monosacárido, en la mayoría de los animales. En los vertebrados, una cantidad limitada de glucógeno se almacena en el hígado y el músculo esquelético. Si hay un exceso de glucosa en sangre, el hígado forma glucógeno; y si la concentración de glucosa sanguínea disminuye, el hígado estimulado por la hormona gluca-

gón, hidroliza el glucógeno a glucosa y la libera a la sangre. El **almidón**, es un polisacárido sintetizado a partir de glucosa por los vegetales y representa su reserva alimenticia. Se encuentra en alimentos como las papas y pastas siendo el principal carbohidrato de la dieta de las personas. Las plantas también sintetizan **celulosa** (polímero de glucosa) que tiene una función estructural. La celulosa forma la parte fibrosa de la pared de las células vegetales. Es un componente de lo que llamamos fibra alimenticia que, si bien los seres humanos no pueden degradarlas y absorber sus componentes, son beneficiosa ya que retienen agua dentro del intestino lo que facilita la eliminación de las heces.

Ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos son macromoléculas formadas por unidades llamadas **nucleótidos**. Los nucleótidos a su vez, están formados por 3 subunidades: un grupo fosfato, un azúcar de cinco carbonos y una base nitrogenada (**Figura 2.8**).

Figura 2.8. Estructura de la adenosina de monofosfato

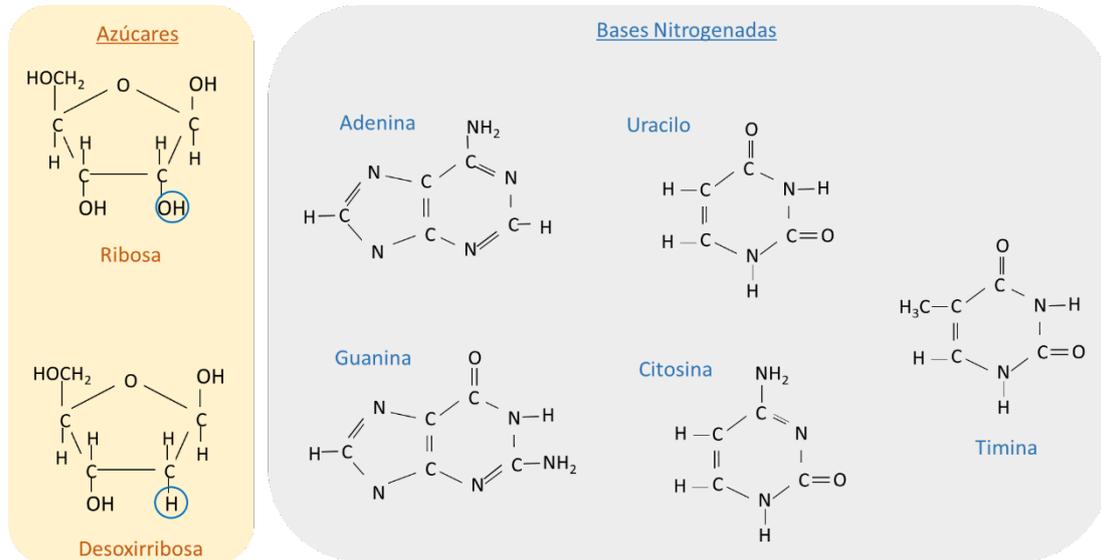


Nota. Se muestran las tres subunidades que componen a los nucleótidos: la base nitrogenada (adenina), el azúcar (ribose) y el grupo fosfato.

El azúcar de un nucleótido, puede ser una ribosa o desoxirribosa (contiene un átomo de oxígeno menos que una ribosa). La ribosa es el azúcar de los nucleótidos que forman el **ácido ribonucleico (ARN)** y la desoxirribosa es el azúcar de los nucleótidos que forman el **ácido desoxirribonucleico (ADN)**. Existen 5 bases nitrogenadas en los nucleótidos: dos de ellas, adenina y guanina, tienen la estructura de dos anillos y se denominan purinas; las otras tres, citosina, timina y uracilo, están formadas por un anillo y se conocen como pirimidinas (ver **figura 2.9**). La citosina, guanina y adenina se encuentran tanto en el ADN como en el ARN; mientras que uracilo solo se encuentra en el ARN, y la timina solo en el ADN. Los grupos fosfatos de

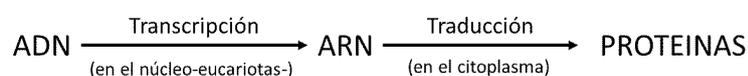
cada nucleótido, cumple el rol de puente en la unión entre nucleótidos para formar la molécula de ácido nucleico.

Figura 2.9. Estructura de azúcares y bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos



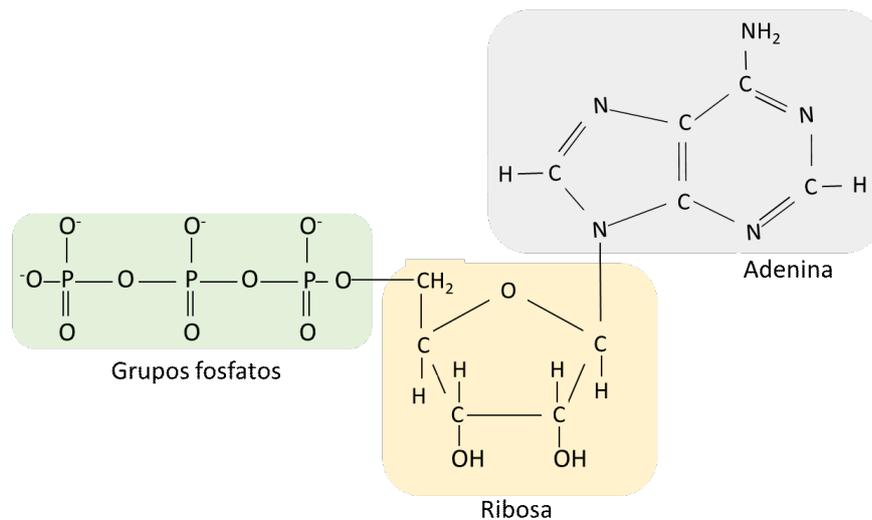
Nota. Se muestran los dos azúcares y las cinco bases nitrogenadas que componen a los nucleótidos, ADN y ARN.

Aunque el ADN y el ARN son moléculas muy parecidas, desempeñan papeles diferentes. El ADN forma los cromosomas que componen el depósito de la información genética de la célula. Estructuralmente, el ADN está compuesto por dos cadenas de ácido nucleico que forman una doble hélice quedando las bases nitrogenadas hacia el interior; se encuentra principalmente dentro del núcleo de las células eucariotas y también está presente en una pequeña cantidad dentro de las mitocondrias y cloroplastos (de células vegetales). El ARN está formado por una sola cadena de ácidos nucleicos y se encuentra tanto dentro del núcleo, donde se sintetiza, como en el citoplasma. Su función es transcribir el mensaje presente en el ADN y traducirlo a proteínas. O sea, la información guardada en el ADN es copiada en moléculas de ARN mensajero que sale del núcleo al citosol. Este proceso se llama transcripción ya que las dos moléculas (ADN y ARN) poseen el mismo código, están formadas por nucleótidos. Una vez en el citosol, el ARN mensajero junto con otras estructuras, como el ARN de transferencia y los ribosomas, son capaces de producir proteínas ya que los nucleótidos del ARN mensajero poseen codificada la secuencia de aminoácidos que componen la proteína que van a sintetizar. Este proceso es conocido como traducción, ya que ahora se pasa del código “nucleótidos” de ARN, al código “aminoácidos” de la proteína. A esta serie de fenómenos se las denomina “dogma central de la biología molecular” y se puede expresar de la siguiente manera:



Los nucleótidos, además de su papel en la formación de ácidos nucleicos, tienen un papel fundamental en la vida celular. Son utilizados para depositar y transferir energía química. El principal portador de esta energía es una molécula llamada **trifosfato de adenosina o ATP** (del inglés *Adenosine TriPhosphate*). En la representación de la **figura 2.10**, se pueden observar los tres grupos fosfatos. Con la ruptura de estos enlaces químicos, se libera energía que puede ser utilizada en otras reacciones químicas. Este tema se retomará más adelante en este capítulo.

Figura 2.10. Estructura de la molécula de ATP



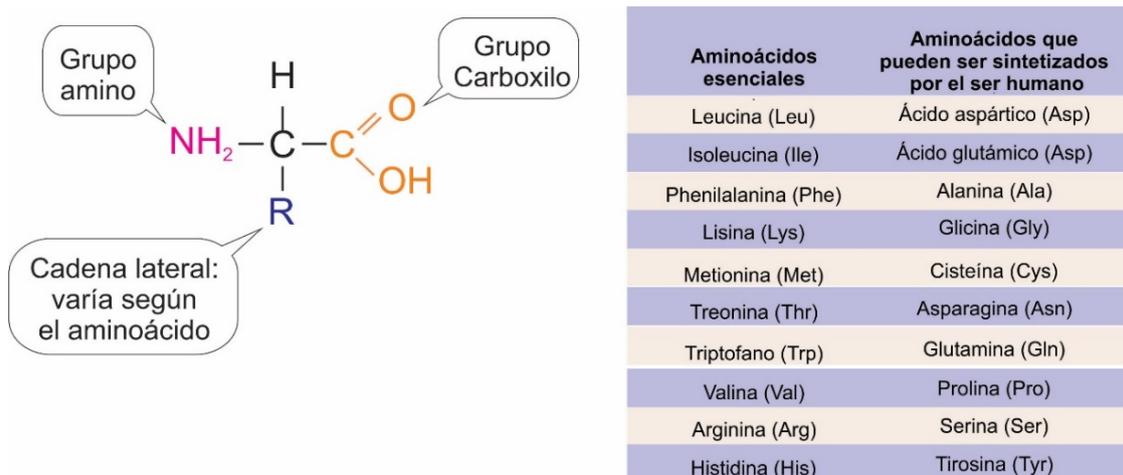
Nota. El gráfico muestra la molécula de ATP, se diferencia de la molécula de la figura 2.8, en que tiene dos moléculas más de grupos fosfatos. Esta pequeña diferencia es vital para el funcionamiento del ATP en los seres vivos.

Proteínas

Las proteínas son unas de las moléculas orgánicas más abundantes de los organismos vivos. Un ser humano adulto presenta aproximadamente el 20% de proteínas. Como ya se mencionó, las proteínas cumplen diferentes funciones: transporte, estructurales, mensajeros químicos (hormonas), contráctil, defensa (inmunoglobulinas o anticuerpos), proteínas de membrana, aceleradores de reacciones químicas (enzimas).

Más allá de la función que desempeñen, todas ellas están formadas por **aminoácidos**. Cada aminoácido tiene la misma estructura fundamental: un átomo de carbono unido a un grupo amino (-NH₂), a un grupo carboxilo (-COOH), a un átomo de H y a una cadena lateral de átomos denominada genéricamente "R", que es diferente en cada aminoácido y le confiere su identidad química particular.

Figura 2.11. Estructura general de un aminoácido



Nota. A la izquierda se muestra la estructura básica de un aminoácido y a la derecha la clasificación. Aminoácidos esenciales son aquellos que no pueden ser sintetizados por el organismo y deben incorporarse con la dieta.

En los organismos vivos, sólo se encuentran 20 aminoácidos diferentes con los que se forman las proteínas. En la **Figura 2.11**, se muestra la estructura y la nomenclatura de los 20 aminoácidos que existen. También podrá observar que, de los 20 aminoácidos conocidos, 9 son esenciales, es decir, deben ser ingeridos con la dieta ya que el ser humano no puede sintetizarlos. La combinación de dos aminoácidos se produce por la unión del grupo amino de uno de ellos con el grupo carboxilo del otro aminoácido, con pérdida de una molécula de agua. Este tipo de enlace químico se llama **unión peptídica**. Entonces, la unión de dos aminoácidos constituye un dipéptido; de tres, tripéptido; la unión de unos cuantos aminoácidos forma un oligopéptido; y finalmente, un polipéptido está compuesto por muchos aminoácidos.

Al estudiar la estructura de las proteínas se pueden distinguir cuatro niveles de organización. La **estructura primaria**, que corresponde a la secuencia de aminoácidos que componen el polipéptido, dada por la información hereditaria contenida en la célula para esa proteína. A medida que la cadena se ensambla, se producen interacciones entre los distintos aminoácidos, promoviendo la formación de estructuras tridimensionales denominadas hélice alfa y lamina plegada beta. A estas configuraciones espaciales se las denomina **estructura secundaria** de la proteína, y su correcto plegamiento es fundamental para su buen funcionamiento. La queratina y el colágeno son ejemplos de proteínas con estructura secundaria. A su vez estas estructuras (hélice alfa y lamina plegada beta) interaccionan entre sí a través de los grupos "R" de los aminoácidos, formando una estructura tridimensional más intrincada llamada **estructura terciaria**. La mioglobina, una proteína que fija el oxígeno en el músculo es un ejemplo de proteína con estructura terciaria. Por último, algunas proteínas están compuestas por más de una cadena polipeptídica y se las denomina multiméricas. Las cadenas polipeptídicas interaccionan entre sí a través de distintos tipos de enlaces químicos, dando lo que se denomina **estructura cuaternaria**, por ejemplo, la hemoglobina, proteína que fundamental para el transporte del O₂ en la sangre.

Para que la estructura de las proteínas sea la correcta y con esto su funcionalidad, el medio circundante debe mantener su composición química y temperaturas constantes. En un ambiente alterado, la proteína sufre un proceso de desnaturalización, en el que se desarrolla y pierde su forma característica (estructura secundaria, terciaria o cuaternaria, si tuviera), dejando de ser funcional. Por ejemplo, la albumina (proteína de la clara de huevo) es un líquido viscoso y translucido; si se le aplica calor se desnaturaliza y se vuelve un sólido blanco. En el organismo es fundamental un valor de pH constante en el cual la proteína sea funcional, y es por eso que existen diversos mecanismos homeostáticos para mantener este parámetro dentro de los valores en que las proteínas mantienen su estructura, y por lo tanto su función. Tema que se abordará en el *Capítulo 3*.

¿Sabías qué?

Las enzimas son los catalizadores biológicos porque aceleran reacciones químicas.

La enzima presente en el estómago, llamada pepsina, funciona solo en un medio con pH extremadamente ácido (como el presente en el estómago), mientras que otras, por ejemplo, las enzimas pancreáticas, necesitan estar en un medio alcalino.

Metabolismo celular

Metabolismo energético: Tipos de energía y principios de la termodinámica

¿Que entendemos por energía?

Para entender el concepto de metabolismo, primero abordaremos algunos conceptos sobre energía.

Si bien existen diferentes tipos de energía, como la térmica, mecánica y eléctrica que definen sus características propias, todas tienen en común la capacidad de presentarse como energía potencial y cinética. La energía potencial es la energía almacenada mientras que la energía cinética es la energía del movimiento. Veamos un ejemplo cotidiano: el abrir de una puerta vaivén. Cuando abrimos la puerta estamos transformando la energía cinética (del movimiento), en energía potencial (almacenada) al mantenerla abierta. Cuando soltamos la puerta la energía potencial se convierte en cinética y la puerta vuelve a su lugar.

Teniendo en cuenta el concepto de energía cinética y potencial podemos ver que la definición de energía es la capacidad para realizar trabajo. Por lo tanto, la energía potencial permite generar trabajo a través de la energía cinética (cuando la puerta está abierta, la sostengo tiene energía potencial y cuando la suelto la energía potencial se convierte en cinética), mientras que para convertir la energía cinética en potencial debo hacer un aporte de energía (en el ejemplo tengo que hacer fuerza muscular para abrir y sostener la puerta).

Los organismos vivos obtienen y usan energía para sus actividades. Como se mencionó anteriormente la energía es la capacidad para realizar trabajo. A nivel celular, la división celular, transporte de sustancias, la transmisión del impulso nervioso, etc. Son ejemplos de trabajo. El

trabajo puede clasificarse en: trabajo mecánico, trabajo químico y trabajo de transporte. En términos generales, el trabajo mecánico se relaciona con la producción de movimiento, como, por ejemplo: la contracción muscular mediante el desplazamiento de los filamentos de actina sobre los de miosina. El trabajo químico se refiere a las reacciones de biosíntesis de biomoléculas, por ejemplo, la formación del coágulo para evitar una hemorragia. Finalmente, el trabajo de transporte permite a las células mover sustancias a un lado u otro de la membrana plasmática, como por ejemplo la secreción de H^+ por las células del estómago.

El **metabolismo celular** se define como el conjunto de todas las reacciones químicas que ocurren dentro de la célula. A través de estas reacciones, ocurre el intercambio de energía que utilizan los seres vivos. Es decir, existen reacciones químicas mediante las cuales se extrae energía de los nutrientes; dicha energía se aprovecha para producir un trabajo (por ej. transporte a través de la membrana) o se almacena para ser utilizada cuando se requiera en la forma de depósito intracelular.

Dentro de la célula, los miles de reacciones químicas ocurren en simultáneo, pero muchas de ellas están relacionadas según la función final en las denominadas **rutas metabólicas**. Una ruta o vía metabólica se define como el conjunto de reacciones químicas secuenciales que sirve a una función global de la vida de la célula. Todas ellas pueden llevarse a cabo mediante **enzimas**, proteínas especializadas que ayudan a que una determinada reacción se produzca (ver más adelante en esta sección). Existen algunas rutas metabólicas que son únicas para un tipo celular, por ejemplo, la síntesis de hemoglobina solo ocurre en las células precursoras de los glóbulos rojos; mientras existen otras vías virtualmente universales como la glucólisis (vía por la cual se degrada la glucosa), que está presente en casi todos los seres vivos (vegetales, hongos, animales, bacterias).

En líneas generales, las vías metabólicas se pueden clasificar en dos grandes grupos según el resultado final al que lleguen. Al conjunto total de vías involucradas en la síntesis de moléculas, se las denomina rutas anabólicas o **anabolismo**. Son vías que parten de moléculas simples o monómeros, los cuales se combinan para producir moléculas más complejas. En general estas vías necesitan de energía, o sea son *endergónicas* (consumen más energía que la que producen). Por otro lado, existen rutas denominadas catabólicas o **catabolismo**. Este conjunto de reacciones toma moléculas complejas, de mayor tamaño y las degradan a moléculas más simples. En este proceso se libera energía de las moléculas degradadas, por eso son reacciones *exergónicas* (producen más energía que la que consumen). El catabolismo cumple con dos propósitos: liberar energía para las reacciones anabólicas; y proporcionar materia prima para los procesos anabólicos.

El metabolismo es un proceso de equilibrio energético entre el anabolismo y el catabolismo; siendo la molécula de **ATP** quien generalmente vincula estos dos tipos de rutas. Como se mencionó anteriormente, esta molécula posee tres grupos fosfatos unidos entre sí. Estos enlaces se rompen fácilmente generando ADP (adenosina difosfato), una molécula de fosfato y liberando energía, que puede ser utilizada para generar otros enlaces en reacciones anabólicas (por ejemplo, generación de una unión peptídica). Por otro lado, en las reacciones catabólicas,

por ejemplo, en la degradación de la glucosa se rompen enlaces químicos que liberan energía. La célula es capaz de utilizar esta energía para restablecer la unión entre un ADP y una molécula de fosfato; de esa forma se produce ATP que puede ser utilizado nuevamente. Cabe aclarar, que una célula tiene millones de moléculas de ATP las cuales se utilizan en menos de un minuto; por lo cual el ATP no se debe considerar una molécula de reserva de energía.

Como vimos previamente, las células procariotas poseen un compartimento interno donde ocurren las reacciones metabólicas; mientras que el citoplasma de las células eucariotas está compartimentalizado en diferentes organelas donde ocurren rutas diferentes. Esta “división del trabajo” dentro de la célula significa un salto en la eficiencia ya que será más fácil que se encuentren entre sí las moléculas que deben ser unidas (en reacciones anabólicas) y/o que deban ser degradadas (reacciones catabólicas) con las enzimas involucradas en cada reacción.

Enzimas

Este tipo de proteínas son un grupo altamente especializado y abundante en el organismo. Cada tipo celular, posee un grupo determinado de enzimas que definen su función específica. La característica general de las enzimas es que aceleran las reacciones químicas ayudando a que ocurran en un tiempo compatible con la vida celular. En el proceso no se modifican ellas mismas, con lo que se pueden volver a utilizar. A este tipo de sustancias que aumentan la velocidad de las reacciones químicas sin modificarse, se los denominan catalizadores.

Las enzimas se asocian temporalmente con las sustancias sobre las que actúa (**sustratos**), acercando las moléculas que reaccionan entre sí o debilitando los enlaces químicos a fin de promover su ruptura o la formación de nuevos. Una vez ocurrida la reacción, la enzima libera los **productos** formados y está disponible para volver a actuar.

El lugar de la enzima al cual se une el sustrato se conoce como **sitio activo**. Esta zona tiene una configuración tridimensional complementaria al sustrato que no solo reconoce a la molécula específica, sino que también la orienta en una dirección particular, lo que facilita la reacción.

El nombre de la enzima normalmente se relaciona con su función o el sustrato que modifican más el sufijo “-asa”. Por ejemplo, las enzimas que degradan lípidos se denominan lipasas, aquellas que sintetizan glucógeno se llaman glucógeno sintasa. Las distintas enzimas involucradas en la misma vía metabólica, se encuentran en el mismo compartimento celular y se pasan de forma secuencial los sustratos y sucesivos productos. En otros casos, forman complejos multienzimáticos que facilitan aún más las reacciones sucesivas ya que se producen a muy corta distancia.

Composición de la membrana plasmática

Como se mencionó anteriormente, la célula está rodeada por la membrana plasmática, la cual es una delgada bicapa compuesta por fosfolípidos, proteínas y una pequeña cantidad de

hidratos de carbono. La proporción de lípidos y proteínas varía de acuerdo al tipo celular (ej.: la membrana de los glóbulos rojos posee 50% proteínas y 50% lípidos, mientras que la vaina de mielina de las neuronas tiene 80% de lípidos y 20% de proteínas).

La membrana plasmática es semipermeable, es decir, sólo permite el paso de algunas sustancias. Al respecto desarrollaremos a continuación los mecanismos de transporte de diferentes sustancias a través de la membrana plasmática.

Transporte a través de la membrana plasmática

El intercambio de solutos entre el medio que rodea a la célula y el citosol se realiza a través de la membrana plasmática. El transporte se clasifica en activo si se gasta energía en forma de ATP directa o indirectamente, o pasivo si el transporte se realiza sin gastar ATP.

El transporte pasivo se define como el pasaje de sustancias de un lado a otro de la membrana sin consumir energía metabólica, sino que convierte la energía potencial de las moléculas que se encuentran en mayor concentración de un lado de la membrana plasmática en energía cinética inherente a las moléculas. El movimiento de solutos ocurre desde el sitio de mayor concentración hacia el de menor concentración. Es decir, a favor de un gradiente de concentración. Este proceso se conoce como difusión. El movimiento neto de las partículas continúa hasta que la concentración es igual en ambos lados.

Si el soluto también está cargado eléctricamente, interviene también el gradiente de voltaje. Ambos gradientes constituyen el gradiente electroquímico (*ver Capítulo 4*).

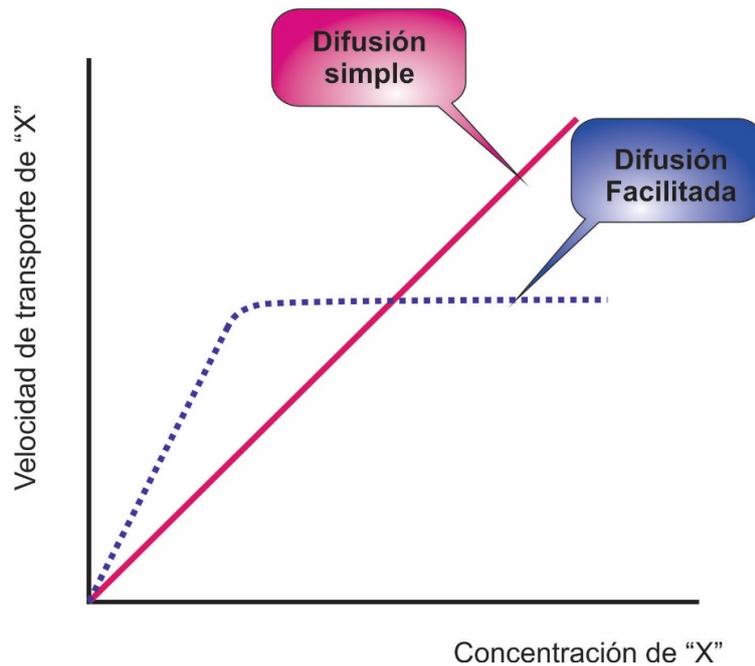
El transporte pasivo puede llevarse a cabo mediante:

- **Difusión simple.** Es el pasaje de moléculas o iones a través de la bicapa lipídica, sin la necesidad de utilizar un transportador de membrana y utilizando la energía cinética inherente a la propia molécula. Ejemplos: moléculas no polares (O_2 , CO_2 , N_2) o polares pequeñas sin carga (agua, urea, glicerol).
- **Difusión facilitada.** Es el pasaje de moléculas o iones gracias a estructuras especiales: las proteínas transportadoras (canales iónicos y permeasas).

Veamos la cinética de la difusión simple y facilitada en la **Figura 2.12**.

En la difusión simple la velocidad de la difusión aumenta de manera proporcional a la concentración de la sustancia transportada, mientras que en la difusión facilitada, a concentraciones muy altas de soluto, la velocidad de difusión se acerca a un máximo (V_{max}), es decir, se dice que la proteína transportadora se satura.

Figura 2.12. Cinética de la difusión simple y facilitada en función de la diferencia de concentración del soluto a transportar



Nota. Este gráfico se observa la diferencia de la difusión simple y facilitada con respecto a la velocidad de transporte de una sustancia. A medida que la concentración de la sustancia "X" aumenta, la velocidad de transporte por difusión facilitada también lo hace, hasta llegar a su máxima capacidad de transporte. En este momento a pesar de que la concentración de la sustancia siga aumentando, la velocidad de transporte llega a su máximo, reflejándose en la gráfica como una meseta. Por el contrario, en la difusión simple, a medida que la concentración de "X" aumenta, la velocidad de transporte a través de la membrana plasmática también lo hace de manera lineal.

Como mencionamos en el párrafo anterior, la difusión facilitada requiere de proteínas transportadoras. Las permeasas o proteínas transportadoras propiamente dichas son moléculas complejas, grandes y con múltiples subunidades. Poseen sitios de unión para solutos, que cuando se unen producen un cambio conformacional en la permeasa, y transfiere el material hacia el otro lado de la membrana. Ejemplos: mono-transporte de glucosa, cotransporte de Na^+ y glucosa, contratransporte de Cl^- y HCO_3^- . El movimiento de los iones, es un caso particular porque para atravesar la membrana necesitan de "ayuda", es decir de transportadores llamados canales iónicos. A diferencia de las permeasas, los canales no se saturan.

Entonces...

Si el transportador mueve una sola sustancia se llama uniporte.

Si el transportador mueve a dos o más sustancias en el mismo sentido se denomina: cotransportador o simporte; y si mueve las sustancias en sentidos opuestos, toma el nombre de intercambiador o contratransporte.

El pasaje a través de canales iónicos es siempre a favor del gradiente electroquímico del ión correspondiente.

Los canales iónicos son túneles hidrofílicos que atraviesan las membranas, y son altamente selectivos para cada tipo de ion (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-). El flujo del ion dependerá del gradiente electroquímico.

La selectividad del canal está determinada por el diámetro del poro central y por la carga eléctrica de los aminoácidos que lo recubren. Si los aminoácidos están cargados de manera positiva, los iones positivos serán repelidos y los iones negativos atravesarán el canal. De la misma manera, un canal catiónico tiene aminoácidos cargados negativamente, para permitir el paso de los cationes.

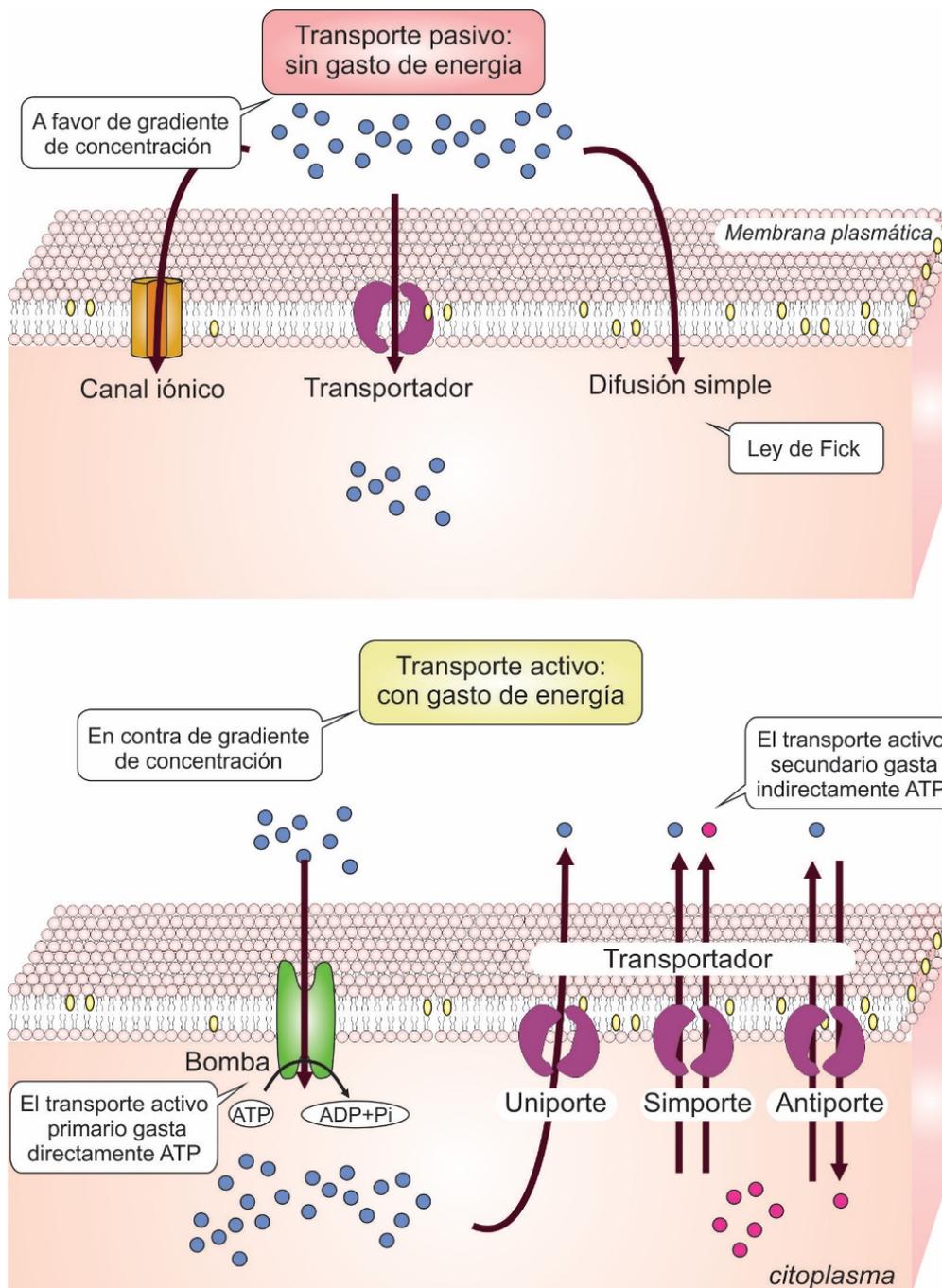
La mayoría de los canales iónicos no están abiertos permanentemente, sino que poseen un dispositivo de apertura y cierre similar a una compuerta que se abre, principalmente, en respuesta a diferentes estímulos. Por ejemplo, los canales pueden abrirse o cerrarse frente a señales como luz, cambios de presión, de temperatura, de voltaje en la membrana (canales- dependientes de voltaje); en respuesta a la llegada de una sustancia inductora (canales- dependientes de ligando). La estructura y función específica de los canales iónicos se describe en el *Capítulo 4*.

En el **transporte activo** hay gasto de energía, ya que el transporte del soluto es en contra de su gradiente de concentración. Además, de acuerdo a donde obtengan la energía se dividen en:

-Transporte activo primario: este transporte requiere la energía proveniente directamente de la hidrólisis del ATP a ADP y fosfato inorgánico. Utiliza permeasas llamadas **bombas**, que también pueden actuar como monotransporte, cotransporte o contratransporte. Por ejemplo, la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa de la membrana plasmática, que ingresa 2 iones K^+ al citosol y saca 3 iones Na^+ , en contra de sus gradientes, o la bomba de Ca^{2+} en la membrana del retículo endoplasmático, que ingresa calcio a la organela, en contra de su gradiente de concentración. Otros ejemplos son las bombas: $-\text{K}^+/\text{H}^+$, responsable de la formación del HCl gástrico, y H^+ que acidifica el pH de los lisosomas.

-Transporte activo secundario: este transporte no gasta energía directamente de la hidrólisis de ATP, sino que está acoplado a una bomba. La bomba gasta energía y genera un gradiente favorable para una de las moléculas a transportar por el transporte activo secundario. Por ejemplo, la bomba de Na^+/K^+ -ATPasa (transporte activo primario), genera un gradiente de Na^+ , que permite la movilización de glucosa en contra de su gradiente de concentración a través del cotransportador $\text{Na}^+/\text{glucosa}$. Este mecanismo es sumamente importante para el transporte de glucosa a nivel intestinal y renal, en los procesos de absorción (*Capítulo 12*) y reabsorción, respectivamente (*Capítulo 11*). En la **Figura 2.13** se resumen los diferentes tipos de transporte mencionados anteriormente.

Figura 2.13. Esquema de los tipos de transporte a través de la membrana plasmática



Nota. En la parte superior se muestra los tipos de transporte pasivo: canal iónico, transportadores de sustancias hidrofílicas grandes y mediante difusión simple que no requiere de una proteína transportadora y como se verá más adelante, la Ley de Fick explica los factores que la modifican. En la parte inferior se muestra el transporte activo primario (a la izquierda) y el secundario (a la derecha) representado por diferentes tipos de proteínas transportadoras, llamadas: uniporte simporte o cotransportador y antiporte o intercambiador, según el sentido en que mueven las sustancias.

Ley de Fick

El movimiento de sustancias cuya naturaleza química le permite atravesar la membrana sin proteínas transportadoras mediante difusión simple, sigue la Ley de Fick. Esta ley establece el flujo de la sustancia en cuestión, en función de los parámetros que determinan su movimiento. Los factores que determinan el flujo de una sustancia son:

- las características propias de la membrana (como su espesor y su superficie),
- las características determinadas por la sustancia que difunde a través de la membrana, que incluyen: la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana, su tamaño y su solubilidad.

A continuación, describiremos la Ley de Fick, la relación matemática entre sus variables y deduciremos mediante una serie de interrogantes cómo afectaran dichos factores al flujo de la sustancia.

$$J_{\text{neto}} = \frac{[C1-C2] \cdot A \cdot \alpha}{X \cdot \sqrt{PM}}$$

Donde:

J = Flujo de la sustancia

C1-C2= diferencia de concentración entre el compartimento 1 y el 2 separados por la membrana.

A= área de la membrana

α = coeficiente de solubilidad de la sustancia

\sqrt{PM} = raíz cuadrada del peso molecular

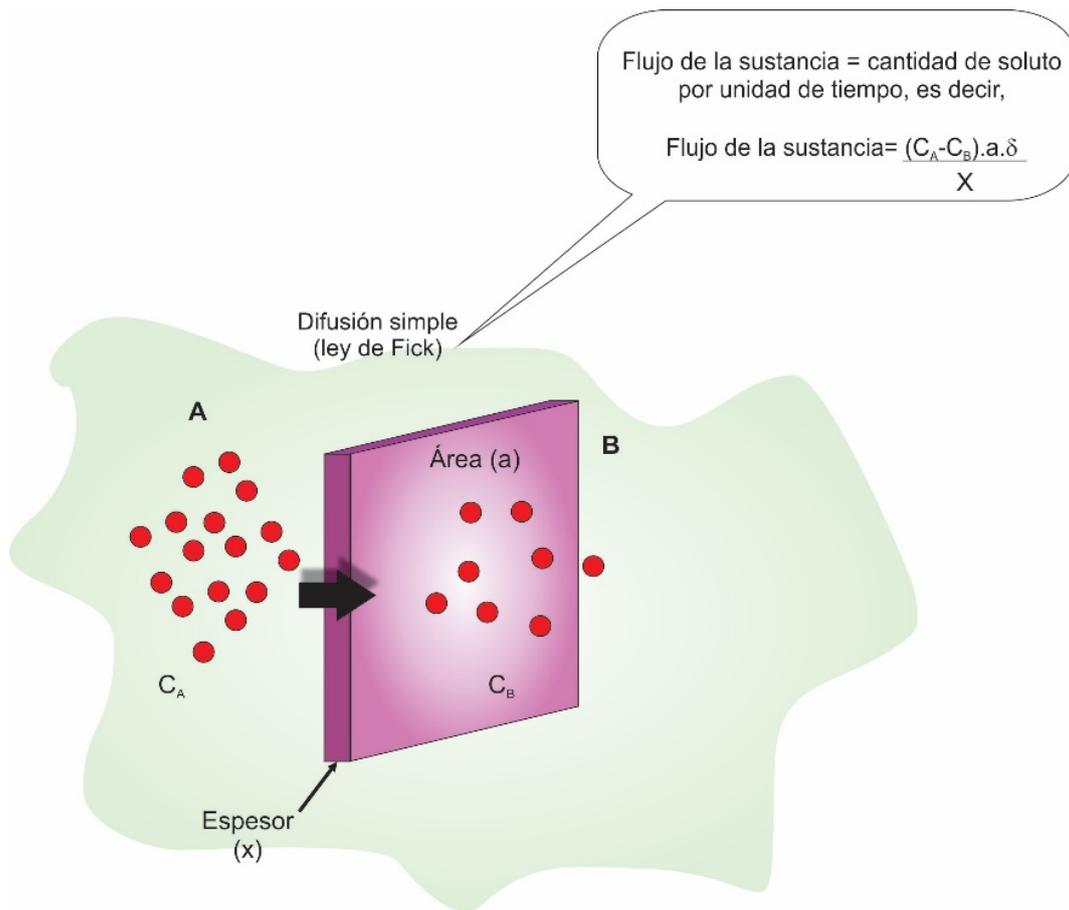
X= espesor de la membrana

La relación matemática entre el flujo (J) y las variables es lineal, es decir, directamente proporcional. Por lo tanto, el flujo de la sustancia (J) a través de la membrana aumentará a mayor diferencia de concentración (C1-C2), cuanto mayor sea el área de la membrana (A) y mayor sea su coeficiente de solubilidad (α). En contraste, el flujo será menor cuanto mayor sea el espesor de la membrana (X) y mayor sea el tamaño de la sustancia a transportar (PM).

En resumen:

- Cuando mayor sea esta diferencia de concentración, mayor velocidad de difusión
- Cuando más grande es la molécula, menor será la velocidad de pasaje.
- Cuando más soluble en lípidos es la molécula, más rápido difundirá. Por ejemplo, las hormonas tiroideas y el cortisol son lipofílicas, por lo que atraviesan la membrana más rápidamente,
- Cuando más grande es el área, mayor será la velocidad de difusión. El impacto del área sobre la velocidad de difusión de los gases CO₂ y O₂ es sumamente importante para la fisiología pulmonar. Por ejemplo, en la enfermedad pulmonar llamada enfisema el área de intercambio gaseoso disminuye, por lo cual disminuye la difusión. Esta patología se caracteriza por la destrucción progresiva del tejido pulmonar, más frecuentemente debida al tabaquismo, y compromete la difusión de oxígeno. Por lo tanto, menor oxígeno ingresa al organismo.
- A mayor grosor, menor velocidad de difusión. Generalmente, el espesor suele ser constante, pero diversas condiciones patológicas pueden modificarlo. Un ejemplo de esto es, ante una neumonía que genera la acumulación de líquido en los alveolos y aumento del grosor de la membrana, lo que retrasa la difusión y el oxígeno que ingresa no resulta suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas.

Figura 2.14. Parámetros que determinan la velocidad de difusión de una sustancia



Nota. En esta imagen se puede observar, a modo de esquema, como intervienen en el flujo de una sustancia determinada todos los factores que forman parte de la ley de Fick.

Movimiento del agua a través de la membrana plasmática

El agua puede entrar y salir rápidamente de las células. Sin embargo, los fosfolípidos con largas cadenas de ácidos grasos saturados y pocos enlaces dobles, y la abundancia de colesterol en la bicapa lipídica contribuyen a la escasa permeabilidad al agua de las membranas.

¿Cómo se soluciona la baja permeabilidad al agua de las membranas?

Insertas en la membrana se hallan proteínas que funcionan como canales para el transporte de agua y explican el movimiento rápido del agua a través de la membrana plasmática. Estos canales acuosos son pequeñas proteínas integrales de membrana denominadas acuaporinas. Los tejidos con elevado transporte de agua como en el sistema urinario, y del tubo digestivo, poseen gran cantidad de acuaporinas.

Osmosis

La ósmosis se define como el flujo de agua a través de una membrana semipermeable por diferencias en la concentración de solutos. Las diferencias de concentración de solutos no permeantes (es decir que no atraviesan la membrana debido a su naturaleza química, ya sea

por ser hidrofílicos, iones o moléculas grandes) crean diferencias de presión osmótica y ésta produce un flujo osmótico de agua. Se debe tener en cuenta que la ósmosis de agua no es la difusión de agua. La ósmosis se produce por una diferencia de presión, mientras que la difusión se produce por una diferencia de concentración.

Osmolaridad

Aquellas sustancias llamadas osmóticamente activas tienen la capacidad de inducir el movimiento de agua. Habitualmente, la diferencia de concentración de éstas sustancias a ambos lados de la membrana producen la osmosis, sin embargo, su naturaleza química también cumple un rol fundamental.

Por ejemplo, consideremos el cloruro de sodio (NaCl) y la glucosa, ambas sustancias con la misma concentración. Debido a que la sal (cloruro de sodio) puede disociarse en medio acuoso en los iones que lo componen, y la glucosa no se disocia, el NaCl producirá más partículas osmóticamente activas, por ende mayor presión osmótica y mayor movimiento de agua por ósmosis que la glucosa.

Debemos recordar que durante la ósmosis, el agua se desplaza en el sentido en el que se diluye la solución más concentrada, y lo hará hasta que las osmolaridades sean iguales en toda la extensión del organismo, generando un equilibrio osmótico.

Si se transfiere una célula que está en equilibrio osmótico a una solución más diluida, el agua entrará en la célula, el volumen celular aumentará y la concentración de soluto en el citoplasma disminuirá. Si se transfiere la célula a una solución más concentrada, el agua saldrá de la célula, el volumen celular disminuirá y la concentración de soluto en el citoplasma aumentará. Algunas células tienen mecanismos reguladores que mantienen el volumen celular dentro de ciertos límites. Sin embargo, otras, como los eritrocitos de los mamíferos, carecen de dichos mecanismos, por lo que el volumen celular puede variar mucho cuando cambia la concentración de solutos en el líquido extracelular.

Como resumen del presente capítulo, queremos reforzar nuestro objetivo que fue describir la estructura celular y el funcionamiento de las unidades básicas de las células que conforman nuestros tejidos y órganos, y a partir de cuales se constituye el organismo.

A partir de aquí, el estudio de los posteriores capítulos estará basado en los conceptos básicos y fundamentales adquiridos en el presente capítulo.

El estudiante puede encontrar material audiovisual sobre el tema en los siguientes links realizados por los docentes de la Cátedra de Fisiología *Alejandra Yeves*, *Lucas Gracia* y *Verónica De Giusti*:

<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76279>, <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76282>,
<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/75384>, <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/75385>,
<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76095>, <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/81383>.

Referencias

- De Robertis, E. (2004). *Fundamentos de Biología Celular y Molecular de De Robertis*. Argentina: El Ateneo.
- Guyton, A.C. Hall, J.E. (2006). *Tratado de Fisiología Médica*. España: Elsevier.
- Silverthorn, D.U (2008) *Fisiología Humana: Un enfoque integrado*. Buenos Aires: Medica Panamericana.
- Costanzo L. S. (2011). *Fisiología*. España: Elsevier Saunders.
- Curtis H. (2001). *Biología*. Argentina: Médica Panamericana.
- Tórtora G.J. (2011). *Principios de Anatomía y Fisiología*. Argentina: Médica Panamericana.
- Moyes C.D. (2007). *Principios de Fisiología animal*. España: Pearson Educación.

CAPÍTULO 3

Medio interno

Manuel Teijeiro

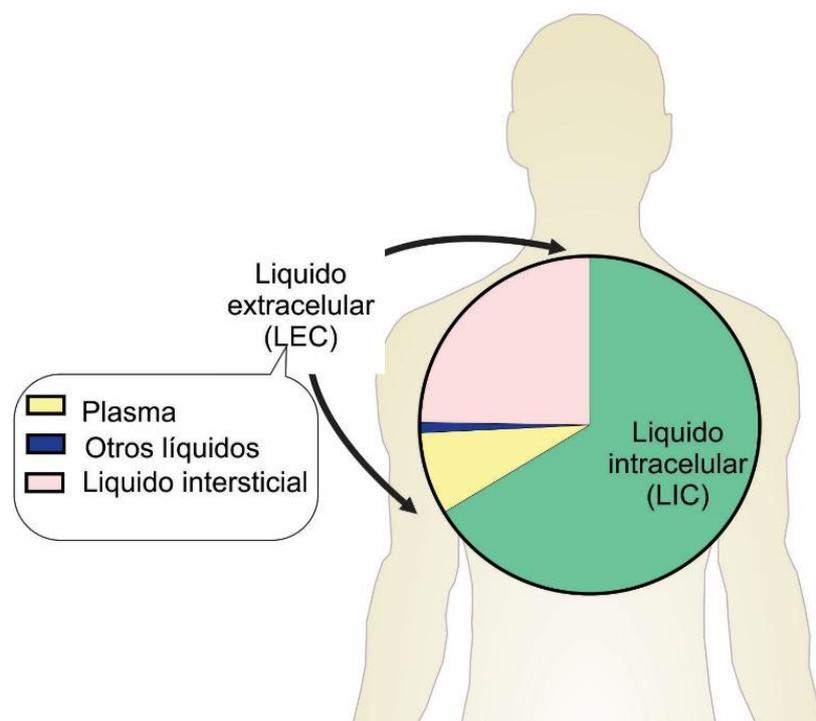
Compartimentos corporales

El citoplasma celular está compuesto en un 85 % por agua, es decir, que el interior de la célula es un medio líquido que posee sustancias disueltas en él. Este líquido del interior celular tiene una composición compleja y definida ya que la célula posee una membrana que la delimita. En los seres humanos el líquido del interior de todas las células es muy similar en cuanto a las especies iónicas más relevantes. Esto permite hacer una simplificación y estudiar el líquido del interior de todas las células que componen el cuerpo humano como un todo, que se lo conoce como **líquido intracelular (LIC)** y supone aproximadamente 2/3 del volumen total de agua de un ser humano adulto.

Además, todas las células que componen un ser vivo se encuentran en estrecha relación con el medio que las rodea. En el caso de los humanos, el conjunto de células que forman los diferentes órganos y sistemas se encuentran bañados por una sustancia líquida, con la cual intercambia sustancias constantemente. Haciendo la misma simplificación que para el caso anterior, el tercio restante de la masa acuosa de un ser humano corresponderá a lo que se conoce como **líquido extracelular (LEC)** o **medio interno**, el cual también posee una constitución definida y más o menos estable, y diferente a la composición del LIC.

El medio interno, a su vez, está compuesto por el líquido intersticial que baña a las células, pero también por el líquido intravascular (plasma sanguíneo). Estos dos componentes son aproximadamente el 98% del LEC, mientras que el otro 2% corresponde a fluidos menos abundantes como el líquido cefalorraquídeo y la linfa (**Figura 3.1**).

Teniendo en cuenta estos dos conceptos, y sabiendo que estos dos fluidos (LIC y LEC) se encuentran separados por la membrana celular (una membrana semipermeable), podemos dividir al cuerpo humano en dos grandes compartimentos entre los cuales se reparten el total de la masa acuosa del organismo. Esta simplificación, se conoce en fisiología como *compartimentalización* y es de gran utilidad para comprender y explicar múltiples fenómenos fisiológicos.

Figura 3.1. Distribución porcentual del agua en el cuerpo humano adulto

Nota. En verde el porcentaje correspondiente al LIC. El resto (rosado, amarillo y azul) corresponden al LEC. Otros líquidos, se refiere al líquido cefalorraquídeo y la linfa.

Al tener una composición definida y estable, estos compartimentos son, desde el punto de vista químico, soluciones, es decir, mezclas homogéneas de varias sustancias disueltas en otra que se encuentra en mayor proporción. Esto implica que se puedan aplicar conceptos de la química de soluciones para explicar fenómenos fisiológicos de estos compartimentos. A continuación, abordaremos ciertos aspectos generales de la química de soluciones que ayudarán a estudiar el funcionamiento de los compartimentos mencionados.

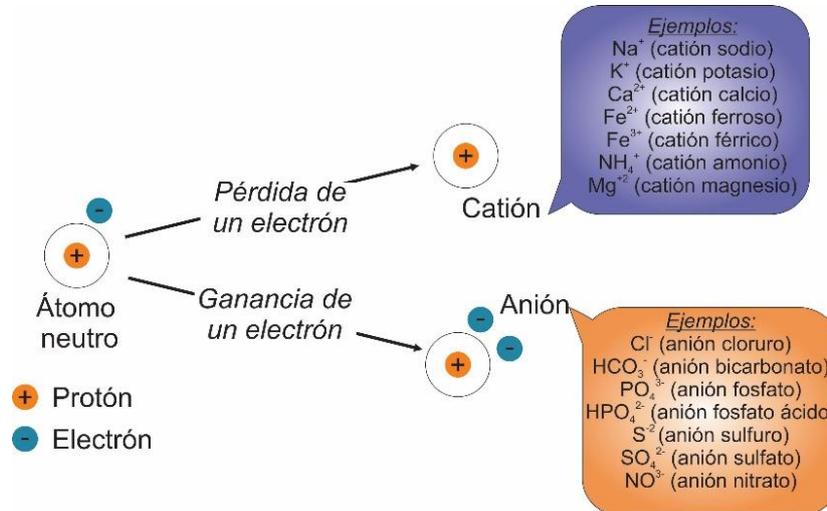
Generalidades sobre conceptos de la química de soluciones utilizados en el estudio de los compartimentos

Siempre que estemos hablando de soluciones, llamaremos *solutos* a las sustancias disueltas, mientras que a la sustancia en la cual se disuelven estos solutos se la conoce como *solvente*. En el caso de los sistemas biológicos, el solvente será siempre agua; mientras que los solutos pueden ser de diversa naturaleza, es decir, orgánicos o inorgánicos, e incluso pueden tener carga eléctrica neta, como los iones.

Particularmente, la composición iónica de cada uno de los compartimentos tiene notables implicaciones fisiológicas. Los iones son átomos o grupos de átomos que poseen carga eléctrica neta definida; y se conocen como cationes cuando la carga es positiva y aniones cuando es negativa. Estas sustancias se conocen también como electrolitos. Los iones se forman cuando un átomo pierde o gana un electrón, convirtiéndose así en catión o anión respectivamente (**Figura 3.2**). Los cationes y aniones se representan con el símbolo del átomo

correspondiente y el carácter "+" (cationes) o "-" (aniones). También se indica si el número de electrones ganados o perdidos es mayor que uno.

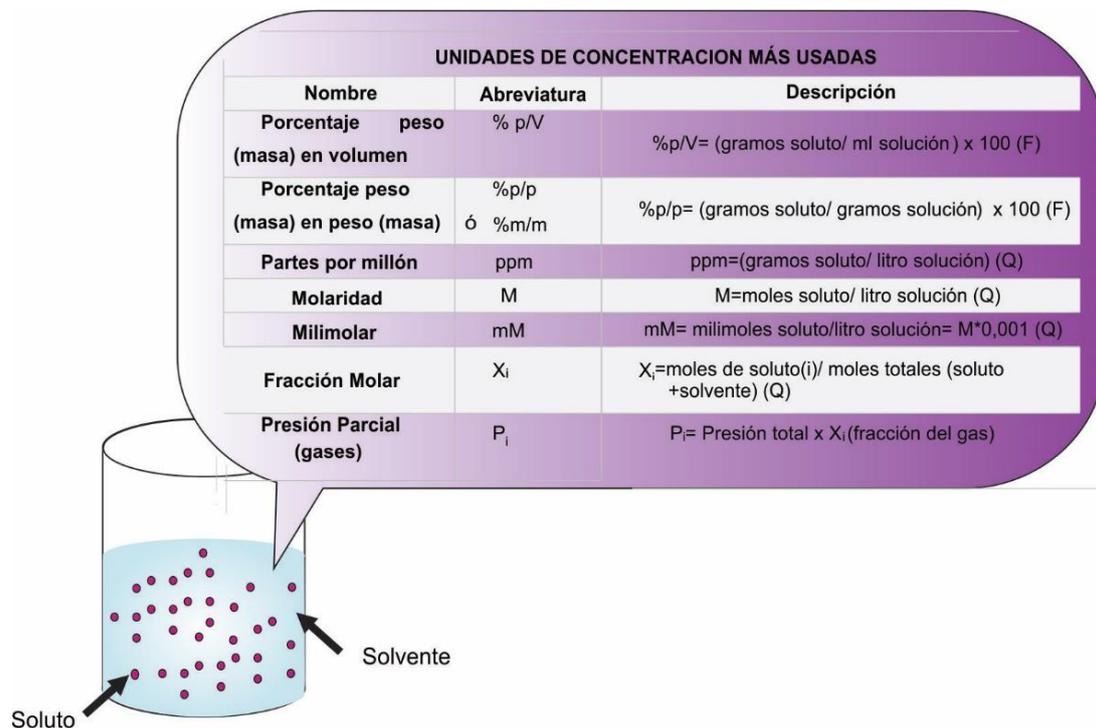
Figura 3.2. Esquema de formación de los diferentes tipos de iones y ejemplos más comunes



Nota. Ejemplos de la formación de aniones (por ganancia de electrones) y cationes (por pérdida de electrones) desde el átomo neutro.

Tanto el medio interno como el líquido intracelular tendrán una concentración característica de estas especies químicas, las cuales se pueden cuantificar de diferentes maneras, como se puede observar en la **Figura 3.3**. Las concentraciones pueden medirse con parámetros puramente físicos, como gramos por litro (gr/L), porcentaje (%), peso/volumen (p/V); o pueden también utilizarse parámetros químicos, los cuales generalmente se basan en mol. El mol es la unidad del Sistema Internacional para medir la cantidad de una sustancia cualquiera, y equivale a $6,022\ 140\ 76 \times 10^{23}$ unidades elementales de dicha sustancia, por ejemplo, átomos o moléculas o iones. Generalmente, en los sistemas biológicos las concentraciones empleadas son muy pequeñas y suelen expresarse en milimolar (mM). Es decir 10^{-3} moles de un soluto por litro de solución, ya que, al utilizar esa unidad de medida, la mayoría de los valores biológicos adoptan números enteros que son de uso más familiar.

Figura 3.3. Unidades más utilizadas para expresar la concentración en una solución



Nota. Esquema donde se marcan el solvente y el soluto y en donde se muestran las diversas maneras de expresar concentraciones de un soluto en un solvente. F y Q indican que se miden de acuerdo con parámetros físicos o químicos, respectivamente.

Es importante recordar que las unidades físicas pueden convertirse en químicas y viceversa haciendo uso de diferentes parámetros fisicoquímicos como la densidad de la solución, o el peso molecular (PM) de un soluto.

La presión parcial de un gas se encuentra en estrecha relación con su concentración, y se utiliza en la fisiología para expresar las concentraciones de los gases que intervienen en la respiración (O₂: oxígeno y CO₂: dióxido de carbono), como se estudiará en el *Capítulo 10*.

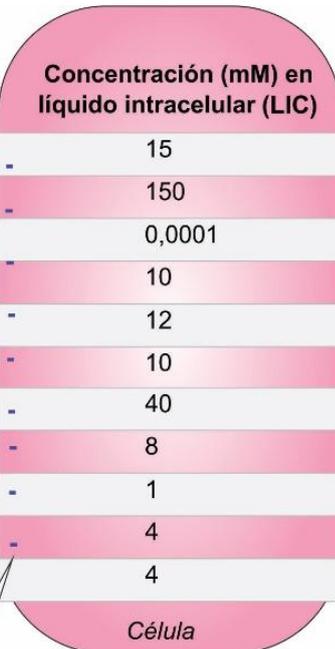
Diferencias entre los compartimentos

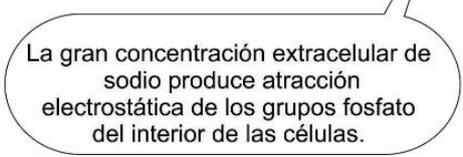
Como se comentó anteriormente, el LEC posee una composición diferente al LIC; ya que al estar, separados por una membrana que posee permeabilidad selectiva para cada especie química, se pueden mantener concentraciones diferentes a uno y otro lado de la misma. Como se puede apreciar en la **Tabla 3.1**, el LEC contiene mayores cantidades de iones sodio, cloruro, calcio y bicarbonato; además de nutrientes para las células y productos de desecho de estas. Por su parte, el LIC contiene mayores concentraciones de los iones potasio y fosfato.

Estas concentraciones particulares de cada especie iónica a cada lado de la membrana se encuentran reguladas dentro de intervalos de concentración específicos para asegurar el normal funcionamiento de las células y por ende del organismo, en un fenómeno que se conoce como homeostasis del medio interno.

Tabla 3.1. Composición de los líquidos intra y extracelulares para las especies fisiológicamente más relevantes

	Concentración (mM) en líquido extracelular (LEC)		Concentración (mM) en líquido intracelular (LIC)
Na⁺ (catión sodio)	145	+	15
K⁺ (catión potasio)	4	+	150
Ca⁺² (catión calcio)	2,5	+	0,0001
Cl⁻ (anión cloruro)	110	-	10
Mg⁺² (catión magnesio)	1,5	-	12
HCO₃⁻ (anión bicarbonato)	24	-	10
P_i (fosfato inorgánico)	2	-	40
Aminoácidos	2	-	8
Glucosa	5,6	-	1
ATP	0	-	4
Proteínas	0,2	-	4





La gran concentración extracelular de sodio produce atracción electrostática de los grupos fosfato del interior de las células.

Nota. Tabla en donde se enumeran las concentraciones de los principales solutos intra y extracelulares. No se incluyen especies relevantes fisiológicamente como O₂ y CO₂, cuya concentración se expresa en otras unidades.

Homeostasis

La célula y el medio interno intercambian sustancias constantemente a través de la membrana, lo que implica que el mantenimiento del medio interno en condiciones estables es crucial para el funcionamiento normal de las células, y, por lo tanto, de todos los órganos y sistemas. El fenómeno mediante el cual el medio interno se mantiene estable se conoce como homeostasis y constituye uno de los principios más importantes en el estudio de la fisiología.

La homeostasis agrupa varios mecanismos regulatorios que interactúan para mantener, entre otras variables, la temperatura, la tonicidad celular y la concentración de sustancias del medio interno, dentro de un rango determinado que se relaciona íntimamente con el correcto funcionamiento del cuerpo humano.

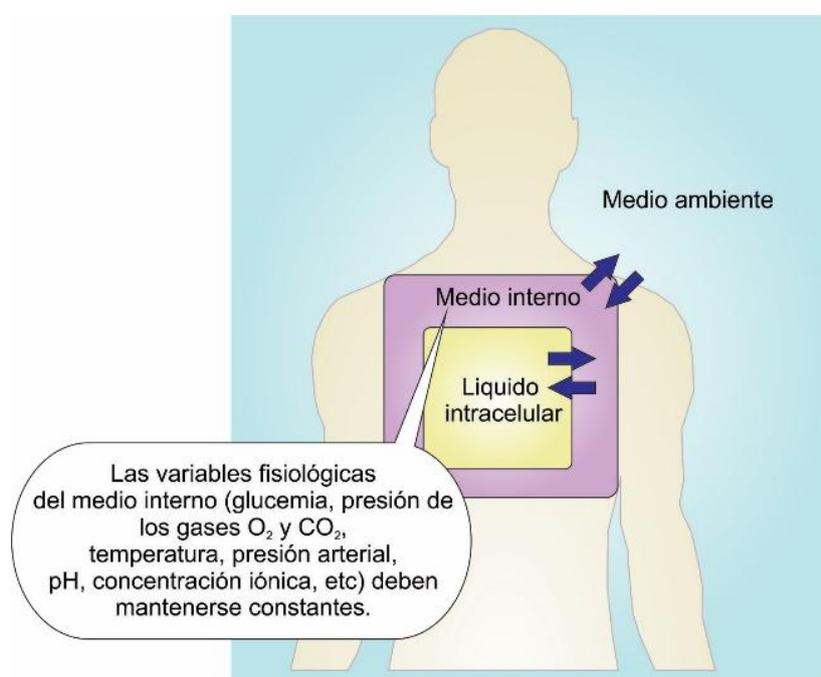
La homeostasis implica entonces la existencia de un *equilibrio dinámico* en el cual el medio interno se mantiene estable compensando los cambios mediante el intercambio de materia y energía con el entorno (**Figura 3.4**).

Un estado de equilibrio es aquel en el cual las variables que definen el comportamiento del sistema, respecto del tiempo, no sufren modificaciones. Termodinámicamente, el equilibrio implica la ausencia de intercambio de energía del sistema con el medio ambiente; lo que en el

caso de un ser vivo implicaría la muerte. Esto quiere decir que los seres vivos no están en equilibrio estricto; sino que poseen un *equilibrio dinámico*, ya que sus variables se mantienen en un valor constante a expensas de un ininterrumpido intercambio de materia y energía con el medio. Así, los seres vivos realizan constantemente reacciones y transformaciones fisicoquímicas, consumen energía y eliminan desechos; pero siempre manteniendo constantes las variables que definen su comportamiento.

Este equilibrio dinámico debe entonces estar altamente regulado mediante mecanismos de control o regulación que actúen de forma integrada y ordenada para compensar cualquier cambio generado. Todos los órganos y tejidos colaboran en el mantenimiento de las condiciones constantes del medio interno (homeostasis).

Figura 3.4. Esquema de interacción entre el medio intracelular, el medio interno y el medio ambiente



Nota. La homeostasis se ocupa de mantener estables las condiciones del medio interno (algunas nombradas en la figura) mediante el intercambio de materia y energía con el medio intracelular o con el medio ambiente según los requiera.

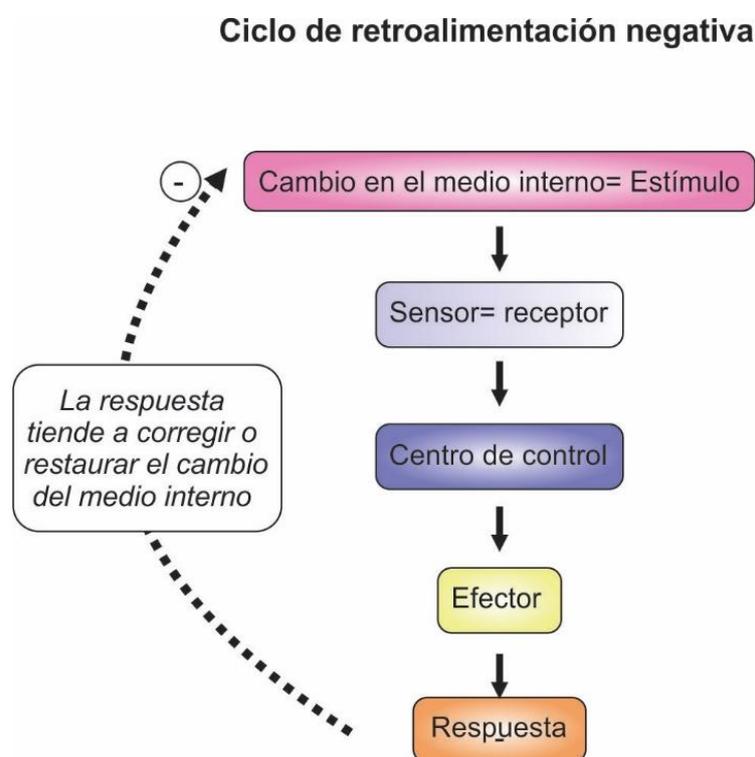
Mecanismos de control o regulación

El medio interno es sometido constantemente a alteraciones que modifican sus parámetros lejos de los valores homeostáticos. Cuando un estímulo hace que la estabilidad del medio interno se vea alterada, estos mecanismos de control se ponen en juego para restablecer la condición homeostática inicial. Estos mecanismos de control, que son muchos y muy diversos, poseen características comunes entre sí que facilitan su estudio. Así, encontramos que los mecanismos de control homeostático se pueden dividir en tres tipos: sistemas de retroalimentación negativa (que abarca la mayor parte de los sistemas de control), sistemas de retroalimentación positiva y sistemas de control adaptativo.

Retroalimentación Negativa

Este tipo de sistema de regulación permite mantener un parámetro dentro de un intervalo pequeño alrededor de un valor de referencia. Cualquier cambio o desviación de esos valores normales es censado por receptores específicos, informado al centro integrador correspondiente y contrarrestado mediante una respuesta mediada por el órgano efector implicado en el control de dicho parámetro. Al instante que el organismo detecta cualquier desviación por fuera del mencionado intervalo de normalidad, se inician mecanismos de respuesta que llevan la función del órgano de regreso a un valor dentro del intervalo normal (Figura 3.5).

Figura 3.5. Esquema del funcionamiento del ciclo de retroalimentación negativa



Nota. Esquema general mediante el cual se genera el control por retroalimentación negativa. Por lo general, en la retroalimentación negativa la respuesta tiende a "disminuir" el cambio o estímulo detectado, y esta vuelta a la "normalidad" detiene el estímulo, por lo cual se simboliza con el signo menos dentro de un círculo.

Por ejemplo, cómo será estudiado en detalle en el *Capítulo 23*, la temperatura corporal del cuerpo humano oscila alrededor de los 36,5°C. Si la temperatura corporal aumenta por encima de 37°C, se pondrán de manifiesto mecanismos para devolverla al valor normal.

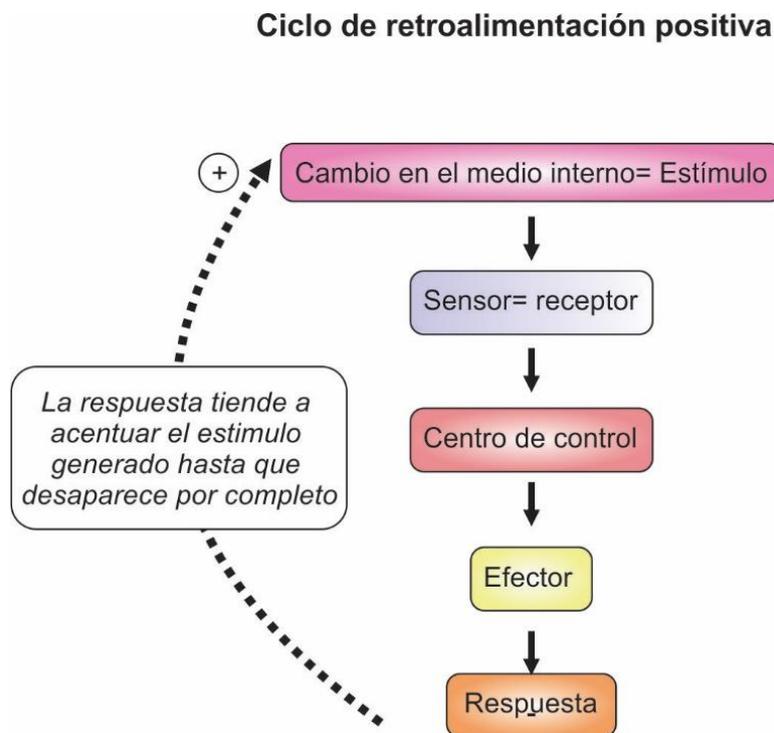
Los sistemas de retroalimentación negativa requieren un sensor, un centro de control y un efector. El sensor es la estructura (una proteína, una célula o grupo de células especializadas) que mide las condiciones internas e identifica la desviación o el cambio; continuando con el ejemplo de la temperatura, podríamos tener como sensores a células nerviosas con terminaciones en la piel, llamados termorreceptores. El centro de control es otra estructura que cuando recibe información sobre una desviación en las condiciones internas del cuerpo, envía

señales para producir cambios que corrijan esa desviación y lleven las condiciones internas de regreso al intervalo normal. En la mayor parte de los mecanismos homeostáticos el centro de control es el cerebro o una zona particular de éste, como en el ejemplo que venimos siguiendo, el hipotálamo es el centro de control regulador de la temperatura. Los efectores son músculos, órganos y otras estructuras, que reciben señales del centro de control y ejecutan una acción que responderá según la necesidad. Para el caso del ejemplo, podríamos citar a las glándulas sudoríparas, que secretan sudor, el cual al evaporarse genera un descenso en la temperatura de la piel.

Retroalimentación Positiva

La retroalimentación positiva funciona de modo contrario a la retroalimentación negativa, es decir, que será un proceso por el que el cuerpo detecta un estímulo o cambio y activa mecanismos que lo aceleran o acentúan (**Figura 3.6**). Es decir, que ante un determinado estímulo el centro integrador hará que los efectores respondan aumentando e incluso potenciando el estímulo, generando una suerte de círculo vicioso, que solo puede terminar con la desaparición del estímulo inicial.

Figura 3.6. Esquema del funcionamiento del ciclo de retroalimentación positiva



Nota. Esquema general mediante el cual se genera el control por retroalimentación positiva. Por lo general, en la retroalimentación positiva, la respuesta tiende a acentuar el cambio o estímulo detectado, por lo cual se simboliza con el signo de adición dentro de un círculo.

Para comprender mejor el funcionamiento de la retroalimentación positiva, utilizaremos como ejemplo el caso de la secreción de oxitocina durante el parto. El feto a término casi no deja espacio dentro del útero y la cabeza hace presión sobre el cuello del útero (estímulo), el

cual se “estira” (sensor), enviando una señal al cerebro (Centro de Control, en este caso hipotálamo-neurohipófisis), para la secreción de la hormona oxitocina, la que hace que el músculo liso del cuerpo uterino (efector) se contraiga y empuje el feto a salir (respuesta), lo que aumenta aún más la presión sobre el cuello del útero, acentuando el estímulo original. Este tipo de regulación permite un nacimiento.

Si bien este tipo de regulación no es el más empleado por el cuerpo humano para mantener su homeostasis, lo podemos observar en diversos mecanismos como en el ya mencionado momento del parto, en la lactancia, en la regulación estrogénica previa al momento de la ovulación, la digestión de proteínas y la coagulación.

Control adaptativo o anterógrado

Este tipo de control ocurre en organismos con sistema nervioso central desarrollado y se relaciona con el procesamiento de la información sensorial de un modo jerárquico para guiar luego el comportamiento del organismo. Si bien el estudio de este tipo de regulación excede el alcance de este capítulo, podemos aproximarnos a su mecanismo de funcionamiento: el cuerpo “aprende” de la repetición de estímulos sensoriales para dar cada vez respuestas más rápidas y certeras cuando este estímulo se vuelva a experimentar.

El estudio de los mecanismos de control y regulación constituye un tema transversal en el estudio de la fisiología y del estudio de la organización de toda la naturaleza. Como alguna vez expresó el ganador del Nobel de Fisiología *François Jacob*, “en último término, todo sistema organizado puede analizarse mediante dos conceptos: el mensaje y la regulación por retroalimentación.”

En el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76344> la docente de la Cátedra de Fisiología, *Dra. De Giusti* explica los conceptos anteriores.

Medio interno y pH

Entre todos los iones que podemos encontrar en los compartimentos celulares, el catión hidrógeno o protón $[H^+]$ es de particular importancia fisiológica, ya que su concentración (pH) será determinante para que las proteínas puedan mantener su estructura y su función. Todas las proteínas, incluyendo las enzimas, poseen una función definida que es muy dependiente de su estructura tridimensional. Esta estructura depende fuertemente de dos factores: temperatura y pH (inversamente relacionado con la concentración de protones). Por esta razón, la regulación de estos parámetros constituye un estudio fundamental en la fisiología. Los diversos procesos puestos en juego para la regulación de la temperatura corporal se estudiarán en el *Capítulo 23*, mientras que aquellos involucrados en la regulación de la concentración de iones H^+ (regulación de pH) involucra tres tipos de regulación: una rápida, que se desarrollará hacia el final de este capítulo, y otras

respuestas que involucran otros mecanismos y que serán introducidas, pero se estudiarán en profundidad en el *Capítulo 22*.

Como ocurre con otros iones, cada compartimento posee un rango de concentración normal de protones. Debido a que la concentración de protones es muy baja con respecto a la de otros iones, se utiliza un valor adimensional para expresar su concentración, que se conoce como pH. En el cuerpo humano este valor suele ser de 7,4 para el LEC (que es también el valor de pH de la sangre), mientras que en el interior celular adopta valores un poco menores, entre 7 y 7,4.

Ácidos y bases: fuertes vs débiles

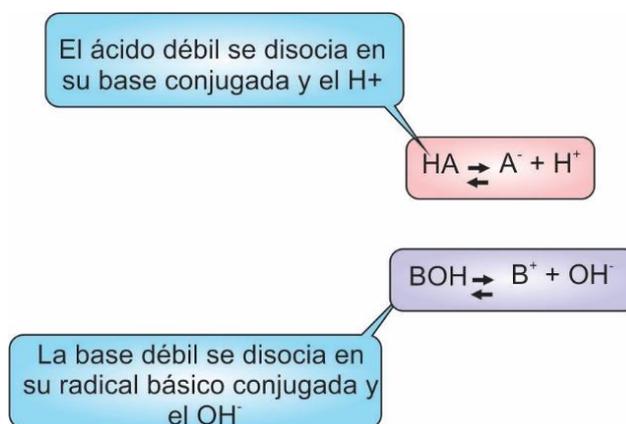
Para entender cómo se regula el pH es necesario primero comprender los conceptos de ácido y base para soluciones químicas para luego aplicarlos a los compartimentos celulares; ya que, como establecimos al comienzo del capítulo, tanto el LIC como el medio interno se consideran como dos soluciones separadas por la membrana celular.

Un ácido es una sustancia que en solución cede o libera protones. Así, un ácido tendrá la forma general $HA \rightarrow A^- + H^+$; disociándose en un catión hidrógeno o protón (H^+) y en un anión (A^-). Por contraparte, una base es una sustancia que en solución acepta protones para generar agua liberando un catión; y tendrá la siguiente forma general: $BOH + H^+ \rightarrow B^+ + H_2O$; la cual se simplifica del siguiente modo: $BOH \rightarrow B^+ + OH^-$.

Siguiendo este concepto, una solución será más ácida cuanto mayor cantidad de H^+ tenga disueltos; y más básica o alcalina cuanto mayor sea la cantidad de OH^- que tenga disueltos (cuanto mayor sea la cantidad de protones que puede captar para formar moléculas de agua).

Si observamos la ecuación planteada anteriormente para un ácido en solución: $HA \rightarrow A^- + H^+$, podemos observar que la cantidad de protones presentes en la solución final será igual que la cantidad de ácido original, ya que este se disocia por completo. Sin embargo, existen ciertos ácidos y bases débiles que se disocian parcialmente en solución como se puede ver en la **Figura 3.7**.

Figura 3.7. Disociación de ácidos y bases débiles en solución



Nota. La doble flecha representa la bidireccionalidad de la reacción. HA: ácido débil; A⁻: base conjugada, H⁺: protón, BOH: base débil, B⁺: catión, OH⁻: oxidrilo o hidroxilo.

Nótese que en este caso entre los reactivos y productos hay una doble flecha, lo que indica que en solución coexisten las 3 especies (HA, H⁺, y A⁻) en un equilibrio dinámico. Es decir, que la cantidad de protones presentes en la solución final no es igual a la cantidad de ácido agregada originalmente ya que parte de este ácido no libera protones y se mantiene como tal. Para el caso de los ácidos (y bases) débiles, las concentraciones de las distintas especies involucradas cuando se alcanza este equilibrio dinámico se encuentran relacionadas por la constante de disociación, K_a (en el caso de un ácido; K_b en el caso de una base), que posee la siguiente forma matemática:

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+]}{[AH]}$$

La K_a indica entonces el grado de disociación de un ácido en solución. Cuanto mayor es el valor que adopta K_a, mayor es la disociación del ácido en solución; y por ende será más fuerte, es decir liberará mayor cantidad de H⁺ en solución acuosa y el equilibrio estará desplazado hacia los productos. Por el contrario, valores pequeños de K_a indicarán un bajo grado de disociación y su equilibrio estará desplazado hacia los reactivos, es decir, que el ácido tiende a no liberar H⁺ en solución.

El caso del agua y la escala de pH

El estudio del comportamiento ácido-base del agua pura es de particular interés para este tema, ya que experimenta un fenómeno conocido como autoionización. La autoionización del agua no es más que una reacción ácido-base de transferencia de un protón de una molécula de agua a otra: $H_2O + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + OH^-$ estableciendo un equilibrio muy similar al observado para los ácidos y bases débiles y que ocurre en agua pura, es decir, sin ningún soluto disuelto en ella.

Esta ecuación, la podríamos simplificar para fines prácticos del siguiente modo:



Químicamente en ese momento podemos representar la constante de ionización del agua K_w, análoga a la constante de acidez K_a que se plantea para ácidos débiles:

$$K_w = \frac{[OH^-] \cdot [H^+]}{[H_2O]}$$

; en este caso, como el agua es el "solvente" en el cual se disuelven los iones, y los solventes no se contemplan en estas ecuaciones, K_w se simplifica del siguiente modo:

$$K_w = [OH^-] \cdot [H^+]$$

y se conoce también como producto iónico del agua.

Para el agua pura en equilibrio, entonces la cantidad de protones originados es igual a la de hidroxilos originados, por lo que se dice que son neutras. A través de numerosos experimentos se llegó a cuantificar este valor para el agua pura: [H⁺] = [OH⁻] = 1,0 x 10⁻⁷ mol/l.

Los sistemas biológicos en general funcionan a pH cercanos a la neutralidad, con lo cual su concentración de H^+ suele rondar los $1,0 \times 10^{-7} \text{ mol/l}$. Estos valores resultan engorrosamente pequeños comparado con la concentración de otras especies en solución (como el Na^+ o el Cl^-), lo que dificulta la expresión de la concentración de iones H^+ en una unidad comparable.

Fue por esta razón que *Sorensen*, en 1909, desarrolló el concepto de pH, definiéndolo como el antilogaritmo decimal de la concentración de iones H^+ :

$$pH = -\log [H^+]$$

donde la concentración de iones hidrógeno $[H^+]$ está siempre expresada en moles/L. Paralelamente, se definió el concepto de pOH como el antilogaritmo decimal de la concentración de hidroxilos: $pOH = -\log [OH^-]$.

De acuerdo con esta definición y con lo visto acerca de la autoionización del agua, el pH del agua pura (neutra) a $25^\circ C$ es: $pH = -\log [H^+] = -\log 1 \times 10^{-7} \text{ mol/l} = 7$. Además, pH y pOH están relacionados a través de la expresión de K_w : $K_w = [H^+] [OH^-]$.

En el equilibrio, la solución es neutra, es decir que $[H^+] = [OH^-] = 1 \times 10^{-7} \text{ mol/l}$; y si se aplica el antilogaritmo al producto iónico del agua para obtener un pK_w :

$$K_w = [H^+] [OH^-] = 1 \times 10^{-7} \text{ mol/l} \times 1 \times 10^{-7} \text{ mol/l} = 1 \times 10^{-14} \text{ mol/l}$$

$$-\log K_w = pK_w = -\log [H^+] + -\log [OH^-]$$

$$-\log (1,0 \times 10^{-14} \text{ mol/l}) = 14 = pH + pOH$$

Entonces, si despejamos: $pH = 14 - pOH$; por lo tanto, a medida que el pOH aumenta, el pH disminuye; y viceversa

Esto permitió mejorar la clasificación de las soluciones en ácidas y básicas introduciendo el concepto de neutralidad y permitiéndole adoptar valores numéricos más simples y familiares. De este modo, se obtuvo una clasificación tripartita (**Figura 3.8**):

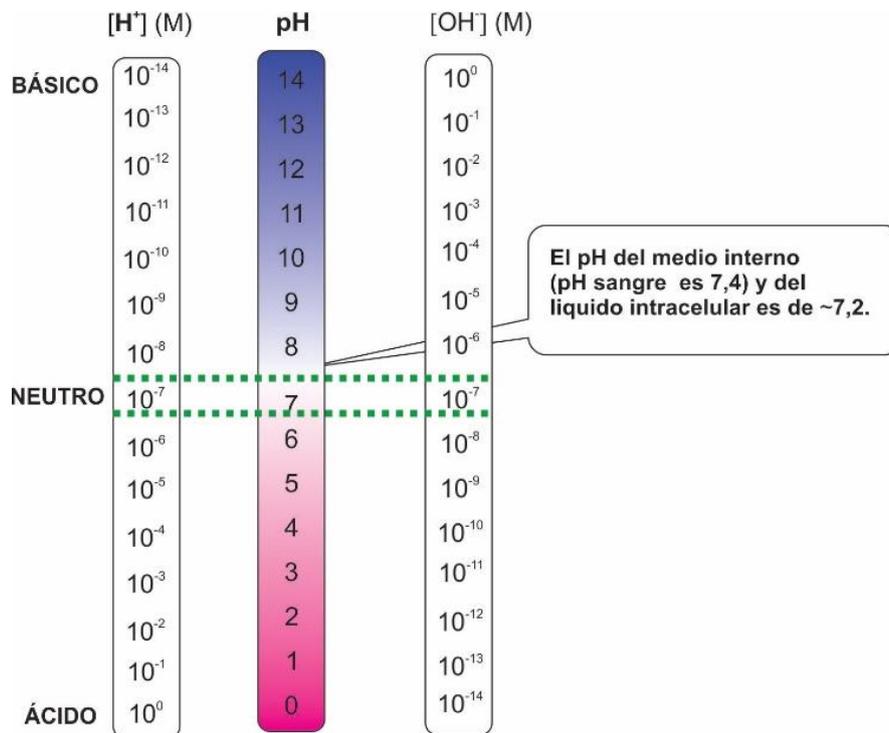
- **Soluciones Neutras**: Las soluciones serán neutras cuando la concentración de $[H^+]$ sea igual que la de hidroxilos, y tendrán un **valor de pH igual a 7**: $[H^+] = [OH^-] = 1 \cdot 10^{-7} \text{ mol/l}$; $pH = pOH = 7$

- **Soluciones Ácidas**: la concentración de $[H^+]$ es mayor que la de hidroxilos, el pH **adoptará valores inferiores a 7**: $[H^+] > [OH^-]$; $pH < 7$ $pOH > 7$;

- **Soluciones Básicas o Alcalinas**: la concentración de $[H^+]$ es menor que la de hidroxilos, el pH adoptará valores superiores a 7: $[H^+] < [OH^-]$; $pH > 7$ $pOH < 7$

Nótese que tanto el pH como el pOH adoptan valores numéricos adimensionales, es decir sin unidades.

Figura 3.8. Escala de pH



Nota. Escala de pH, en donde se marca el pH neutro (pH = 7) y el pH del organismo levemente más alcalino. El pH de la secreción gástrica es cercano a 2, mientras que el de la secreción pancreática se aproxima a 8.

Observando la escala podemos clasificar al pH de la sangre (7,4) como levemente alcalino. Por su parte, el LIC, debido a la gran cantidad de H⁺ que genera producto de su metabolismo, posee un pH apenas más ácido, con valores cercanos a la neutralidad.

¿Cómo se calcula el pH?

Ahora que ya hemos repasado los conceptos de ácidos (y bases) fuertes y débiles y estudiado la autoionización del agua y la escala de pH, solo nos resta analizar cómo se puede obtener el valor de pH.

Para ácidos (o bases) fuertes, se utiliza directamente la ecuación de *Sorensen*:

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$

Donde [H⁺] será igual a la concentración de ácido que se haya agregado en dicha solución. Ejemplo: si agrego 0,001 moles de HCl puro en un litro de agua, la concentración será de 0,001 M; y, como se trata de un ácido fuerte, [H⁺]=[HCl], Entonces: pH=-log 0,001 o 10⁻³ = 3. pH es igual a 3.

Para ácidos (o bases) débiles, debemos tener en cuenta la constante de disociación, ya que es ésta es la que determinará la cantidad de protones que habrá en forma libre. Se utiliza entonces la ecuación de *Henderson Hasselbach*;

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

que no es más que una serie de transformaciones matemáticas realizadas a la expresión de la constante de disociación, como se muestra a continuación (**Figura 3.9**):

Figura 3.9. Deducción de la ecuación de Henderson-Hasselbach

Partiendo de la expresión de la Ka para nuestro ácido débil:

$$\text{Ka} = \frac{[\text{A}^-] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{AH}]}$$

Se aplica el logaritmo decimal a todos los términos y se despeja el término que contempla la concentración de H^+ :

$$\log_{10} \text{Ka} = \log_{10} [\text{H}^+] + \log_{10} \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

Si se utiliza la definición de pH (y de pKa) para reemplazar los log:

$$-\text{pKa} = -\text{pH} + \log_{10} \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

Reordenando los términos se obtiene la ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log_{10} \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

Nota. Ka: constante de disociación, A⁻: base conjugada, AH: ácido débil. Nótese que se puede aplicar el antilogaritmo a la Ka para obtener un valor denominado pKa (llamado así por su similitud en el cálculo al pH).

Soluciones amortiguadoras

Como se vio en el caso de la autoionización del agua, un pH neutro equivale a una concentración de $[\text{H}^+]$ de 1×10^{-7} M, es decir 0.00000001 moles por litro. El cuerpo humano posee concentraciones de protones de una magnitud similar (con un pH plasmático de 7,4), y, al ser una cantidad tan pequeña, cualquier perturbación, por mínima que parezca, puede afectar mucho este parámetro. Es por esta razón que utilizará diversos mecanismos para mantener el valor de pH dentro de un rango de valores constante, evitando así alteraciones en el funcionamiento de las proteínas del cuerpo.

Para mantener el pH del medio interno en los rangos apropiados existen, a grandes rasgos, tres instancias para su regulación. Una rápida basada en la existencia de sistemas amortiguadores (o sistemas buffer, o sistemas tampón), y otras dos que son más lentas (pero más eficaces) e involucran la participación de los sistemas respiratorio y renal, y que se estudiarán más adelante en el *Capítulo 22* de regulación ácido-base.

Un sistema buffer no es más que una solución en la cual existen concentraciones relativamente altas de un ácido débil y del anión resultante de su disociación (lo que se conoce en química como especies conjugadas) en equilibrio. Este tipo de soluciones tiene la capacidad de mantener su pH relativamente inalterado pese a que ocurran cambios en la concentración de H^+ , como veremos a continuación.

¿Cómo funcionan los sistemas buffer?

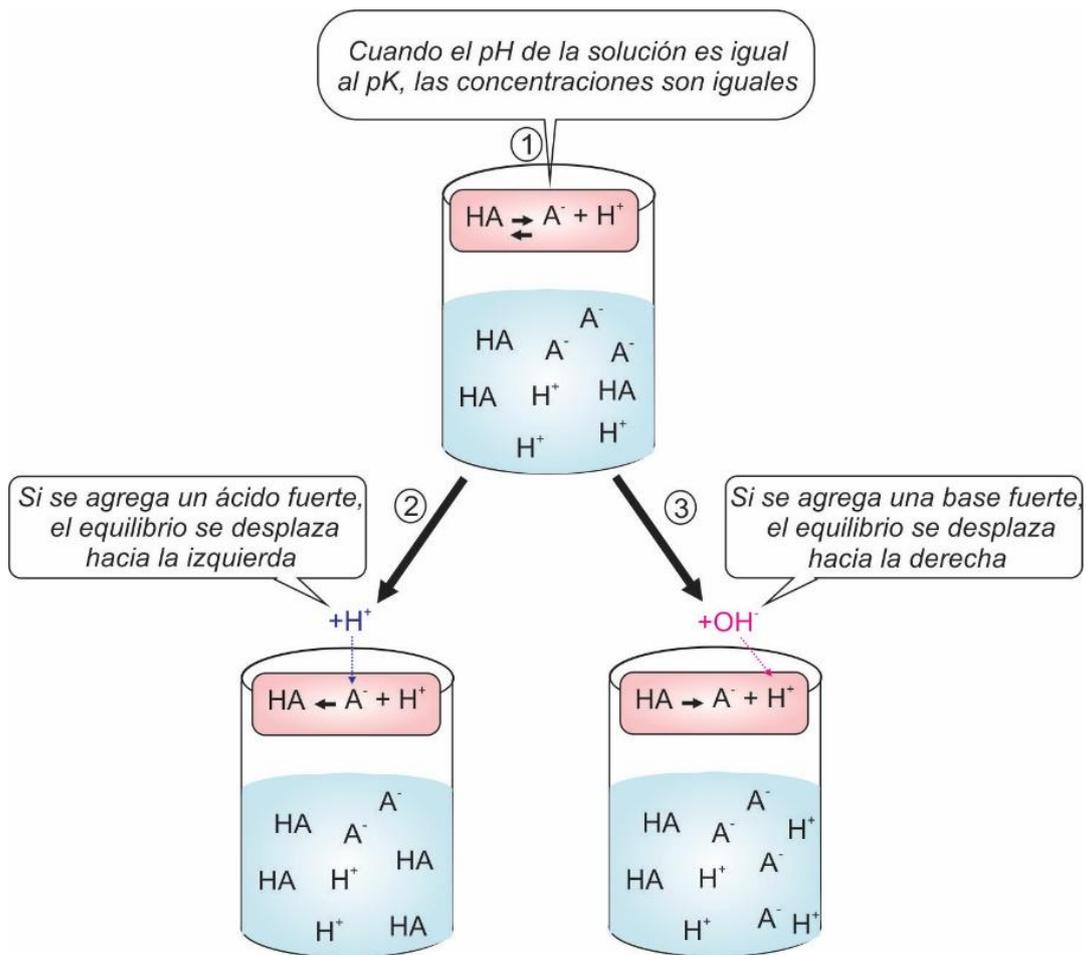
Supongamos que nuestro **sistema buffer** está dado por un solo ácido débil HA y su anión conjugado A^- en grandes concentraciones (comparado con las concentraciones de H^+ que se pondrán en juego):



Como tenemos una doble flecha, los productos de esta reacción química pueden combinarse para originar el HA. Entonces, si se perturba este sistema adicionando H^+ (agregado de ácido), el exceso de H^+ agregado se combina rápidamente con el A^- disponible para originar nuevo HA. Así, se modifican las concentraciones de ácido HA y de su anión o base conjugada A^- , pero la concentración de H^+ permanece prácticamente constante.

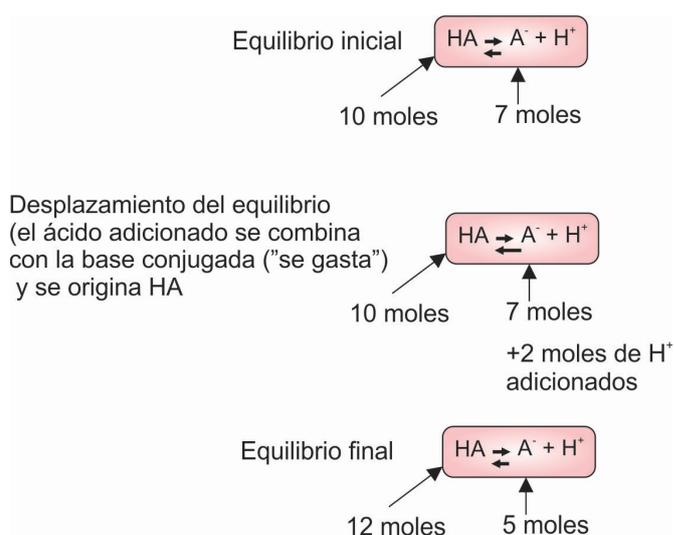
Del mismo modo, si a este sistema se le agregan aniones OH^- (agregado de base), éstos se combinarán con el H^+ para originar agua; y el HA presente en el sistema se disociará para mantener la cantidad de H^+ constante. En la **Figura 3.10** se muestra el funcionamiento de un buffer general partiendo de un pH de la solución similar al pKa del buffer, en el cual hay iguales cantidades de reactivos (HA) y de productos (A^- y H^+). A la izquierda de la figura, cuando se agrega un ácido fuerte (H^+), éste es amortiguado por la base conjugada y el equilibrio se desplaza hacia la izquierda, es decir, se “gasta” base conjugada y se genera un HA. Por otro lado, cuando se agrega una base fuerte al buffer partiendo de un pH de trabajo igual al pK, el OH^- es captado por el H^+ liberado por el buffer (y formando agua, H_2O), es decir se “gasta” el H^+ y el equilibrio se desplaza hacia los productos, es decir hacia la derecha. De esta manera, el buffer puede mantener relativamente constante las concentraciones de H^+ (o de OH^-), y de esta manera, amortiguar los cambios de pH al desplazar el equilibrio hacia la derecha cuando se agrega una base fuerte o hacia la izquierda cuando se agrega un ácido fuerte. Esta capacidad de amortiguación de los cambios de pH es útil para pequeñas variaciones, y hasta que alguna de las especies involucradas se agota.

Figura 3.10. Funcionamiento de un sistema buffer



Nota. En 1 el sistema está en equilibrio. En 2 (ante el agregado de ácidos externos al sistema), el equilibrio se desplaza hacia la formación de ácido débil (HA) ya que los ácidos (H⁺) agregados se combinan con la base del sistema (A⁻). En 3 ocurre el fenómeno opuesto, ante el agregado de bases fuertes externas al sistema, éstas se unen con los H⁺, formando agua y desplazando la reacción hacia la derecha.

Así, como podemos ver en el ejemplo de la **Figura 3.11**, si en nuestro sistema tenemos en el equilibrio 10 moles de HA, 2 de H⁺ y 7 de A⁻; (es decir, partimos de un pH diferente al pKa del buffer) y realizamos una adición de otros dos moles de H⁺; el sistema rápidamente tenderá a desplazar el equilibrio hacia la izquierda, para que en el nuevo equilibrio la cantidad de moles de H⁺ siga siendo de 2.

Figura 3.11. Esquema del funcionamiento de una solución buffer

Nota. Los números son de carácter ilustrativo para comprender mejor el funcionamiento de este tipo de sistemas. Nótese que la concentración de H^+ (pH) luego de la perturbación o el cambio (adición de ácido) sigue siendo la misma que en el equilibrio inicial.

Todos los sistemas buffer poseen un pH propio dado por constante de disociación K_a y por la proporción relación $[A^-]/[HA]$. Para conocer el pH de un sistema buffer, se utiliza la ecuación de Henderson-Hasselbach, tal y como se hace para calcular el pH de un ácido débil:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

A partir de esta ecuación se pueden deducir propiedades interesantes de este tipo de sistemas:

- El pH de un sistema buffer depende de la naturaleza del ácido débil que lo integra (de su pK_a). Es decir, que cuando $[A^-] = [HA]$, entonces $pH = pK_a$.

- El pH del sistema amortiguador depende de la proporción relativa entre A^- y HA, pero no de las concentraciones absolutas de estos componentes. Esto implica que, si se añade agua al sistema, como ambas concentraciones se "diluyen" por igual, su cociente permanece constante, y el pH no cambia (esto es válido para adiciones pequeñas de agua, si la dilución es muy grande hay desplazamiento del equilibrio hacia la derecha y el pH se acercará gradualmente a la neutralidad).

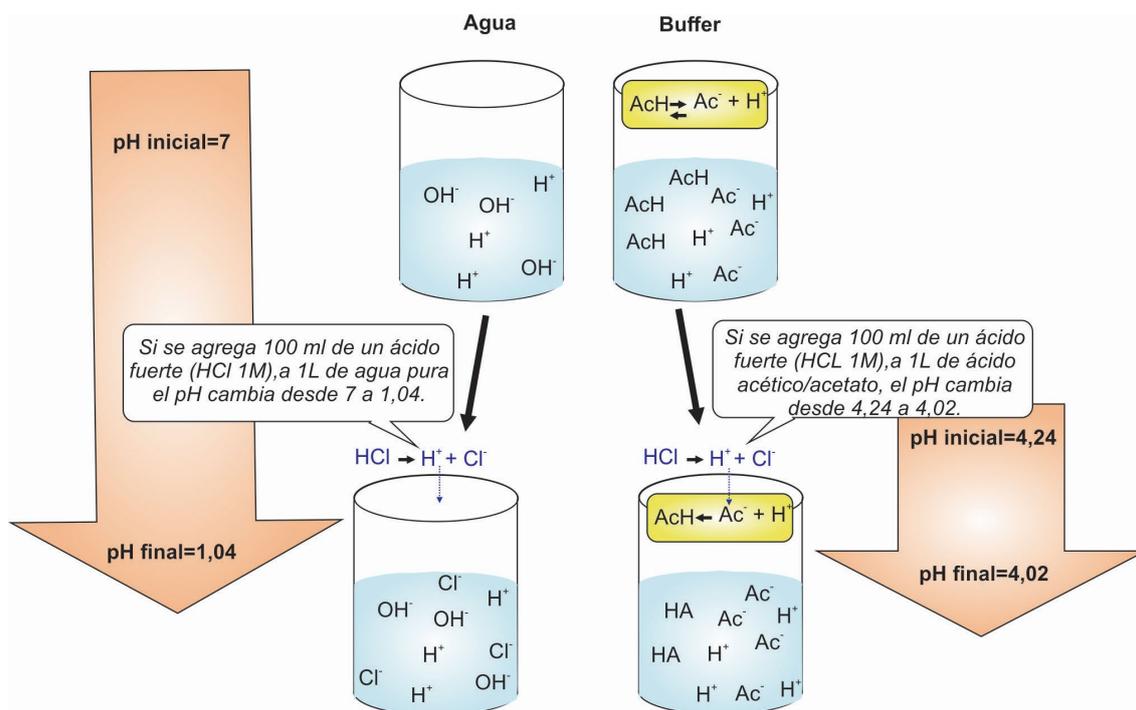
- Cuando se añaden ácidos o bases fuertes a la disolución amortiguadora, el equilibrio se desplaza en el sentido de eliminar el H^+ añadido (hacia la izquierda) o de neutralizar el OH^- añadido (hacia la derecha). Este desplazamiento afecta a las proporciones relativas de A^- y HA en el equilibrio. Como el pH varía con el logaritmo de este cociente, la modificación del pH resulta exigua hasta que uno de los componentes está próximo a agotarse.

Estas propiedades indican que **un sistema buffer tenderá regular el pH en valores cercanos a su pK_a ; y solo perderá su capacidad amortiguadora si se agota uno de los componentes o si se añade una gran cantidad de solvente al sistema.**

Veamos un ejemplo: ¿Cómo afecta el mismo agregado de ácido a una solución con agua sola o con un sistema buffer?

El efecto amortiguador de pH de un sistema buffer se visualiza claramente cuando se compara con agua pura. Como podemos ver en la **Figura 3.12**, si se agregan 100ml de HCl 1M, es decir, se le agregan 0,1 moles de H⁺ en un litro de agua pura (pH=7), el pH disminuirá casi 6 unidades a un valor de 1,04. En cambio, si a un litro de un buffer compuesto por ácido acético (HA) y acetato (A⁻) que tiene un pH= 4,24 (dado en parte por su Ka, como veremos a continuación) se le agrega la misma cantidad de ácido, el pH final resultante será de 4,02; es decir que sólo disminuyó 0,22 unidades. El descenso de pH fue 30 veces menor en el buffer que en el agua pura, para una misma cantidad de ácido añadido, es decir, este comportamiento del buffer pone en evidencia su capacidad para amortiguar los cambios de pH. Esto ocurre porque los protones agregados se combinan con el acetato del buffer para dar ácido acético, desplazando el equilibrio hacia la izquierda como vimos anteriormente. Note que el pH de la solución con agua pura y HCl se puede calcular con la ecuación de $pH = -\log [H^+]$, mientras que el pH de la solución del buffer y HCl se puede calcular con la ecuación de Henderson Hasselbach.

Figura 3.12. Demostración del efecto amortiguador de pH en una solución buffer acético/acetato comparado con agua pura



Nota. Esquema en donde se visualiza el claro efecto de la presencia de un sistema amortiguador en una solución. El mismo agregado de ácido fuerte (HCl) genera un cambio mínimo de pH en presencia del amortiguador, mientras que el cambio es enorme en ausencia de sistema amortiguador.

Sistemas amortiguadores biológicos

Para amortiguar pequeños cambios de pH y mantener su valor en 7,4, el medio interno actúa como un gran amortiguador, compuesto por 3 sistemas buffer principales. Como se puede analizar en la ecuación de Henderson-Hasselbach, el valor del pKa de estos sistemas debe ser próximo al valor de pH que se quiere regular.

En este sentido, existen dos sistemas fundamentales que cumplen esta condición: las proteínas (a través de los grupos imidazol de los residuos histidina) y el fosfato inorgánico. Sin embargo, como veremos a continuación el sistema más importante implicado en la homeostasis del pH es el amortiguador ácido carbónico/bicarbonato a pesar de tener un pK de 6.1.

Proteínas como amortiguadores

Las proteínas poseen grupos ionizables con diferentes valores de pK. De manera similar a como expresamos el funcionamiento general de un sistema amortiguador, su funcionamiento puede esquematizarse del siguiente modo:



Para el rango de pH fisiológico, son importantes los grupos imidazol de los residuos de histidina que poseen un pKa=6,5.

Una proteína muy importante con función buffer es la hemoglobina (Hb), cuyo comportamiento puede modificarse en función de que la molécula de Hb esté unida al oxígeno (HbO₂) o no (Hb); es decir, la misma proteína está involucrada en dos sistemas buffer con diferente pKa, de acuerdo se encuentre oxigenada o no.

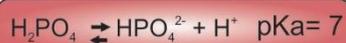


Su relevancia como sistema amortiguador se basa en dos propiedades:

- El hecho de que la Hb es una proteína muy abundante en la sangre.
- La capacidad de modificar su pK liberando O₂ (pasar de sistema oxigenado a desoxigenado) y así mantener estable el pH ([H⁺]) ante grandes cambios de la proporción de los otros componentes del sistema.

Amortiguador fosfato

Si bien el ácido fosfórico tiene tres protones dissociables, solamente la disociación del segundo protón es de relevancia fisiológica ya que su pK (7,2) es el más próximo al pH del medio interno. Por lo tanto, **es esta segunda disociación la que tiene lugar reversiblemente en el medio interno** y la que posee acción amortiguadora.



A la temperatura del organismo, y teniendo en cuenta la fuerza iónica del plasma en condiciones fisiológicas ordinarias, se acepta generalmente el **valor de 6,8 para el pKa** de la segunda ionización del fosfato.

A partir de este valor se puede calcular que en el plasma (a pH 7,4) la concentración del HPO_4^{\ominus} es cuatro veces superior a la de H_2PO_4^- y, por tanto, el sistema es **más eficaz para amortiguar ácidos** fuertes que para amortiguar bases fuertes, lo cual supone una ventaja biológica, ya que en el organismo predomina la tendencia a las variaciones hacia el lado ácido. Como se verá en el *Capítulo 22*, este sistema es relevante para la eliminación de H^+ a través del sistema renal.

Amortiguador ácido carbónico/bicarbonato

Si bien el pKa de este sistema buffer (6,1) se encuentra alejado del valor de pH de la sangre (7,4), se trata del sistema amortiguador más interesante desde el punto de vista fisiológico porque se trata de un sistema presente tanto en el medio intracelular como extracelular (en este último la concentración de bicarbonato es elevada, alrededor de 24 mEq); y es un sistema abierto.

Las reacciones de interés implicadas en este sistema son las siguientes:



Como podemos ver, en este equilibrio químico hemos sumado la reacción de formación del ácido carbónico. Esta reacción ocurre muy rápidamente ya que es catalizada por una enzima (anhidrasa carbónica), y es la que le confiere la propiedad de ser un sistema abierto; es decir, una de las especies del sistema puede salir para evitar que las especies del buffer se agoten.

Así, por ejemplo, ante un elevado aumento de $[\text{H}^+]$, el sistema reacciona desplazando su equilibrio a la izquierda, hacia la formación de ácido mediante el consumo de bicarbonato. Además, el ácido formado es convertido rápidamente en agua y CO_2 . Este último, puede salir del sistema mediante la ventilación pulmonar, consumiendo ácido del sistema y manteniendo baja su concentración respecto de la de bicarbonato; es decir manteniendo su capacidad amortiguadora. Esto se puede ver claramente ante situaciones de ejercicio físico, durante la cual se producen ácidos por el metabolismo muscular, lo que desplaza la ecuación hacia la formación de CO_2 , y en compensación la persona aumenta su tasa de ventilación pulmonar para poder eliminar el CO_2 generado y que el sistema no se agote (ver *Capítulo 24*).

Es importante recordar que el pH depende de la relación entre la concentración del ácido débil (H_2CO_3) y la concentración de su base conjugada (HCO_3^-); y no de los valores absolutos de las concentraciones de ambos. En la clínica, la relación de concentraciones de ácido carbónico y bicarbonato es utilizada para la valoración del estado ácido-base, calculada por la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log_{10} \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

Si consideramos el pH sanguíneo normal 7,4, y el pK del sistema 6,1, al aplicarlo a la fórmula obtendremos la relación entre la concentración de bicarbonato y de ácido carbónico:

$$7,4 = 6,1 + \log_{10} \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

$$\log_{10} \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = 1,3$$

$$\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = 20$$

Cualquier cambio de pH se va a traducir como una alteración de la relación bicarbonato/ácido carbónico. Por tanto, si el pH aumenta a valores superiores a 7,45 la relación $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ se eleva por encima de 20/1 y estaremos ante una situación de alcalosis. Caso contrario, si el pH disminuye por debajo de 7,35, observaremos que la relación $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ es inferior a 20/1 y estaremos ante una acidosis.

Sistemas de compensación

Es importante destacar que ninguno de estos sistemas buffer estudiados posee la capacidad de eliminar los H^+ en exceso del organismo; sólo minimizan los cambios de pH. Así, ante un desequilibrio ácido base sostenido en el tiempo, deberán ponerse de manifiesto mecanismos compensatorios pulmonares y renales para el restablecimiento de la homeostasis. Si bien estos mecanismos se estudiarán con profundidad más adelante en el *Capítulo 22*, es necesario ir introduciéndonos en ellos para entender la respuesta fisiológica ante una alteración del pH del medio interno.

Compensación respiratoria: variación de la tasa de ventilación alveolar

La respiración elimina CO_2 , que como hemos visto equivale a eliminar ácido carbónico. Así, en presencia de una situación de acidemia, es decir, un descenso de pH en sangre será detectado por receptores que avisarán al centro de control el cual responderá provocando una hiperventilación (aumento frecuencia respiratoria). Esta hiperventilación, aumenta la eliminación de CO_2 , lo que desplazará el equilibrio del buffer hacia la formación de ácido carbónico, disminuyendo la $[\text{H}^+]$. La acción de los pulmones para compensar es limitada, porque la ventilación sólo puede aumentar y, sobre todo, disminuir hasta cierto punto, por lo que precisa la ayuda del riñón para la compensación completa.

En caso de un aumento de pH (alcalemia), se provocará un descenso rápido de la ventilación; reduciendo la eliminación de CO_2 , y desplazando el equilibrio del buffer hacia la formación de protones y bicarbonato.

Compensación renal: variación en la eliminación de H^+ y reabsorción de HCO_3^-

El riñón es el principal órgano implicado en la regulación del equilibrio ácido-base ya que es la principal vía de eliminación de la carga ácida metabólica normal y es el órgano responsable

de mantener la concentración plasmática de bicarbonato en un valor constante, ya que puede reabsorberlo o excretarlo en función del pH de las células de los túbulos renales.

Por tanto, en una situación de acidemia se producirá un aumento en la excreción de ácidos y se reabsorberá más bicarbonato, mientras que en una situación de alcalemia ocurrirá lo contrario, es decir, se retendrá más ácido y se eliminará más bicarbonato. Esta es la razón por la cual el valor de pH urinario puede oscilar entre 4,5 y 8,2.

Alteraciones ácido base

Como acabamos de ver, si el pH de la sangre cae por debajo de 7,35 se produce una **acidemia** y si sube por encima de 7,45 se produce una **alcalemia**. Como el origen de las desviaciones del pH puede ser de tipo metabólico o de tipo respiratorio, se distinguen cuatro tipos de desajustes:

Acidemia respiratoria

Al disminuir la ventilación pulmonar (Hipoventilación), aumenta la presión parcial de CO_2 en los pulmones y la cantidad de CO_2 que es convertido en H_2CO_3 por la anhidrasa carbónica. El cociente $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ disminuirá al igual que el pH. La reducción del ritmo respiratorio se puede a varios factores, entre los que se destacan las enfermedades de las vías respiratorias y los pulmones (EPOC, fibrosis quística, estenosis laríngea o traqueal, y en la apnea obstructiva del sueño).

Alcalemia respiratoria

Si forzamos la respiración (Hiperventilación), disminuye la presión parcial de CO_2 en los pulmones. Al quitar CO_2 del sistema, desplazamos hacia la izquierda el equilibrio de formación del ácido carbónico, disminuyendo su concentración. El cociente $[\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ aumentará al igual que el pH (figura de la derecha). La hiperventilación se puede deber a estados de ansiedad, estrés emocional, dolor, fiebre, hipotensión, embarazo, insuficiencia hepática. Si este fenómeno se mantiene durante mucho tiempo, se pondrán de manifiesto mecanismos renales para disminuir la concentración bicarbonato en el sistema y restablecer el pH en 7,4; como se verá en el *Capítulo 22*.

Acidemia Metabólica

La acidosis metabólica consiste en un aumento de la $[\text{H}^+]$ en la sangre, que resulta en un descenso del pH sanguíneo por debajo de 7,35. Las causas pueden ser diversas, como la ingestión directa de ácidos, el metabolismo excesivo de las grasas que genera cetoácidos (en diabéticos o en condiciones de ayuno), la pérdida excesiva de bicarbonato (por diarreas) o algún tipo insuficiencia renal (no se eliminan H^+ o no se recupera HCO_3^-). Ante este tipo de acidosis, el cuerpo suele responder generando una hiperventilación, que, como vimos tiende a

aumentar el pH; en lo que se conoce como compensación respiratoria. También se pondrán en juego mecanismos renales (compensación renal) tendientes a aumentar la concentración plasmática de bicarbonato (*Capítulo 22*).

Alcalemia metabólica

La alcalosis metabólica es una disminución de la $[H^+]$ en la sangre que genera un aumento del pH de la sangre a valores superiores a 7,45. Esto se puede tener distintos orígenes, como la pérdida de ácidos gástricos por vómitos frecuentes, la ingestión de bicarbonato o de antiácidos para facilitar la digestión, el abuso de diuréticos (se retiene un exceso de HCO_3^- y de cationes). A diferencia con la acidosis, en este caso, el sistema respiratorio compensará esta disminución de protones disminuyendo la frecuencia respiratoria. Al hipoventilar, la $[CO_2]$ en los pulmones aumenta, y con ella la cantidad de CO_2 que reacciona con agua para originar ácido carbónico. El cociente $[HCO_3^-] / [H_2CO_3]$ disminuirá, y el pH descenderá. El sistema renal, realizará una compensación disminuyendo la concentración de bicarbonato en el medio interno.

Podrán ver un video explicativo sobre el tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76346> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología, *Dra. Verónica De Giusti*.

Referencias

- Anderson, SC. (1995). *Química Clínica*. España: Editorial Interamericana McGraw-Hill.
- Aréchiga, H. (2000). *Homeostasis*; Centro de investigaciones interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades, Universidad Nacional Autónoma de México, México ISBN: 968-36-7904-8
- Brown, T., Lemay, H., Burstein, B. (2009) -*Química: La Ciencia Central*. México: Pearson Educación -México. ISBN 970-26-0468-0
- Cingolani, H. E., Houssay, A. A. (2014). *Fisiología Humana de Houssay*. Argentina: Ateneo.
- Guyton, AC y Hall, JE. (2016). *Fisiología Médica*. España: Elseiver.
- Mohan, Chandra. (2006). *Buffers. A Guide for the Preparation and Use of Buffers in Biological Systems*. Estados Unidos. Calbiochem EMD.

CAPÍTULO 4

Electrofisiología General

Leandro Agustín Díaz Zegarra

En el presente capítulo se abordarán aspectos de Electrofisiología General, que involucran el estudio del movimiento de cargas a través de la membrana plasmática y su implicancia en los procesos fisiológicos. Se desarrollarán los principios básicos de la física eléctrica, la importancia de la presencia de canales iónicos en las membranas celulares y sus propiedades, la relevancia de la regulación de la concentración iónica tanto en el líquido intracelular como en el extracelular. Asimismo, se analizará la ecuación de Nernst, el estudio de los potenciales de membrana y la generación de potenciales de acción.

El objetivo principal de este capítulo es brindar las herramientas y conocimientos necesarios a fin de que el estudiante logre interpretar y razonar la importancia de la homeostasis eléctrica. Ante un desbalance iónico, frente a desregulaciones en la concentración de cargas y/o variaciones en las estructuras proteicas de los canales iónicos, el organismo humano no podría desarrollar adecuadamente sus funciones. También se pretende enfatizar que los procesos químicos, físicos y biológicos están íntimamente relacionados cuando se estudia la fisiología de los organismos.

Corriente Iónica

Antes de explicar cómo se generan cambios electrofisiológicos en las células, primero hay que entender con qué “herramienta” se lleva a cabo dicho proceso. Hay que comprender que los procesos eléctricos dentro del organismo no son similares al movimiento de una corriente eléctrica común de una casa (el flujo de electrones por un cable de cobre), sino que se basa en los flujos a través de la membrana plasmática de compuestos inorgánicos cargados, denominados iones. Los iones más relevantes son: el calcio (Ca^{2+}), el potasio (K^+), el sodio (Na^+), el cloruro (Cl^-) y el bicarbonato (HCO_3^-).

La membrana plasmática es una bicapa fosfolípida, donde cada capa está compuesta por fosfolípidos que poseen una cabeza polar y dos colas hidrofóbicas (*ver Capítulo 2*). De acuerdo con esta estructura, los iones no pueden atravesar la membrana plasmática libremente, dado que al poseer carga resultan repelidos. Por lo tanto, es necesario un “camino o una vía” alternativa para su ingreso o egreso de la célula. Dicho camino lo aportan

diversos tipos de proteínas ancladas en la membrana plasmática, como canales iónicos, bombas iónicas y transportadores.

Para que se genere una corriente iónica es necesario que se establezca un gradiente de concentración de un determinado ion, además de la presencia de canales iónicos en la membrana plasmática, delimitando el espacio intracelular y el espacio extracelular. Como fue visto en el *Capítulo 3*, las concentraciones de las partículas iónicas tanto en el líquido intracelular (LIC) como en el líquido extracelular (LEC) son diferentes y significativamente importantes a la hora de estudiar corrientes iónicas. De hecho, sin esta diferencia de concentración no existiría ninguna señal eléctrica en el organismo, en otras palabras ¡el organismo estaría muerto! Por lo tanto, cabe preguntarse: **¿Cómo se relaciona la diferencia de concentración del LEC y el LIC con la generación de corrientes iónicas?** Frente a la apertura de un canal iónico y en presencia de un gradiente de concentración a ambos lados de la membrana plasmática se desplazarán las partículas desde el sitio de mayor concentración hacia el sitio de menor concentración. Por lo tanto, se establece una corriente iónica debido al movimiento de partículas cargadas a favor de su gradiente químico (ΔQ). Sin embargo, la generación de corriente no solo depende del gradiente químico debido al ingreso o egreso de un determinado ion, sino que se tiene otro contribuyente que se denomina gradiente eléctrico (ΔE), el cual representa una diferencia de potencial generado por los gradientes químicos de iones de un lado al otro de la membrana plasmática. Se considera que el lado interno de la membrana es negativo mientras que el lado externo de la misma es positivo. Es importante remarcar que esto no equivale a decir que toda la solución dentro de la célula es negativa y fuera de la misma es positiva, sino que solamente se polariza la membrana (es decir se le otorga carga como si fuese una pila, un lado positivo y otro negativo).

Considerando en conjunto ambos gradientes surge un tercer término, conocido como gradiente electroquímico ($\Delta \Psi$), el cual permite establecer el movimiento de los iones a un lado y otro de la membrana, y generando en consecuencia una corriente iónica.

El movimiento de iones a través de la membrana plasmática depende tanto de su gradiente químico como de su gradiente eléctrico.

Con lo explicado anteriormente, se verá un ejemplo. La concentración de Na^+ es mayor fuera de la célula, entonces ingresa a la célula favorecido por su ΔQ . Debido a que el lado interno de la membrana posee una polaridad negativa y que el ion Na^+ posee carga positiva también entra a favor de su ΔE , ahora la pregunta es ¿por qué entra a favor de su ΔE ? Para dar una respuesta deben tenerse en cuenta detalles de física básica. En la física de partículas cargadas, aquellas que poseen cargas opuestas se atraen, mientras que las partículas con cargas iguales se repelen. Asimismo, frente a un campo eléctrico las partículas cargadas se dirigirán hacia el campo con carga opuesta. Considerando lo dicho, al ser el Na^+ una partícula cargada positivamente y la membrana funcionar como un campo eléctrico cargado negativamente en su cara interna, la partícula se verá atraída por el campo negativo, y por lo

tanto el Na^+ ingresará a favor de su ΔE . **En conclusión, el Na^+ siempre entrará a la célula a favor de su $\Delta\Psi$.**

Viendo otro ejemplo, esta vez teniendo en cuenta el K^+ , al estar en mayor concentración dentro de la célula, sale de ella a favor de su ΔQ . Sin embargo, dado que la polaridad en la cara externa de la membrana es positiva (actuando como un campo eléctrico positivo), la salida de K^+ no se ve favorecida por su ΔE . Si esto es así entonces, ¿por qué sale el K^+ de la célula? La respuesta es sencilla. La contribución del ΔQ es mayor frente a la del ΔE y, por lo tanto, el K^+ sale a favor de su $\Delta\Psi$, pero con menos “fuerza” en comparación con la entrada de Na^+ .

Con estos ejemplos queda claro que la suma del ΔQ y el ΔE , es igual al $\Delta\Psi$. Por lo tanto, encontramos que si ambos gradientes, el químico y el eléctrico son iguales, entonces el gradiente electroquímico es igual a cero y por lo tanto, no habría corriente iónica neta. Con esta idea, Walther Nernst hizo una correlación entre el ΔQ y el ΔE , formulando con ello una de las ecuaciones más utilizada en el ámbito de la electrofisiología, la cual permite conocer a qué potencial de membrana (*término que veremos más adelante en este capítulo*) la corriente iónica neta es igual a cero. Es conocida como **ecuación de Nernst** y su expresión es:

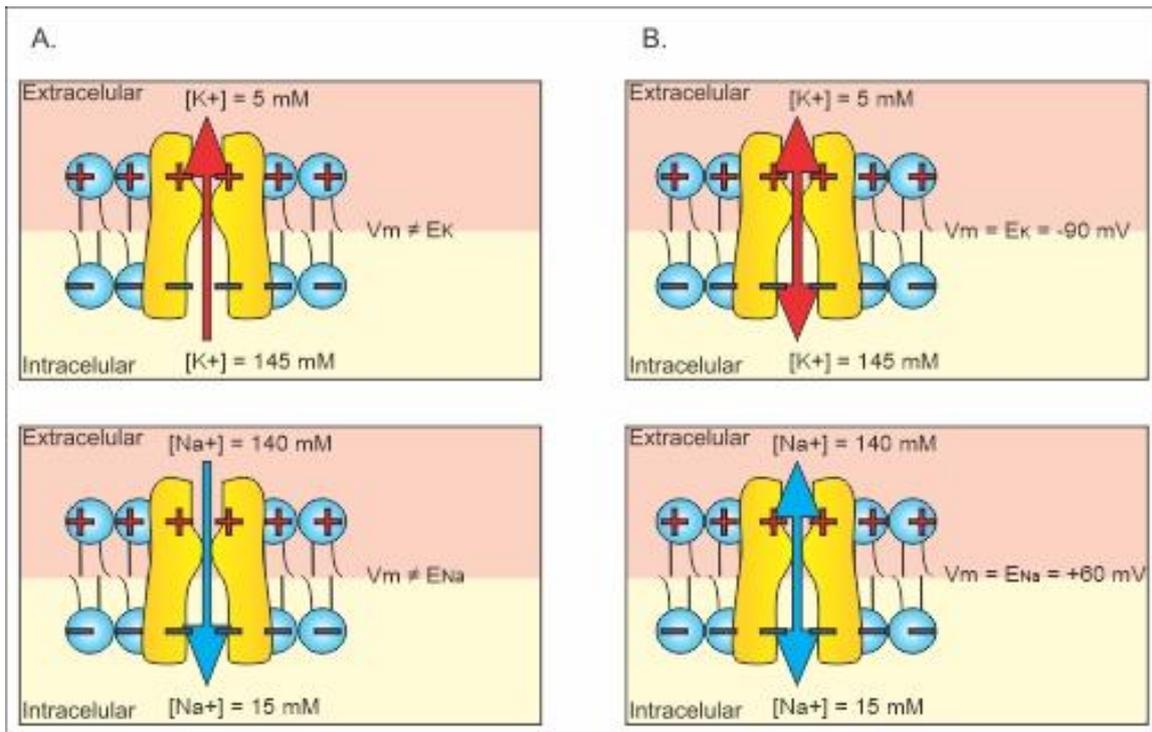
$$E_x = \frac{R * T}{z * F} * \text{Ln} \left(\frac{[X]_i}{[X]_e} \right)$$

Donde E_x es el potencial de equilibrio del ion X estudiado. R es la constante de los gases, cuyas unidades son de $\frac{\text{C} * \text{V}}{\text{mol} * \text{K}}$ (Coulomb por Voltio sobre mol por Kelvin). T es la temperatura expresada en grados Kelvin. z es la carga que del ion X (es decir el número de valencia que se le otorga al ion junto con su símbolo positivo o negativo). F es la constante de Faraday (cuyas unidades son $\frac{\text{C}}{\text{mol}}$). Por último, $[X]_i$ y $[X]_e$ son las concentraciones del ion X dentro y fuera de la célula, respectivamente. De todos los términos anteriores, la primera parte de la ecuación es constante, y lo único variable y a tener en cuenta, son las concentraciones intra y extracelulares del ion en estudio.

Realizando cálculos, y poniendo las concentraciones normales en el lado intracelular y en el extracelular, por ejemplo, con el ion Na^+ se obtiene que su potencial de equilibrio (E_{Na^+}) es aproximadamente +60 mV, mientras que para el ion K^+ su potencial de equilibrio (E_{K^+}) es aproximadamente -90 mV (**Figura 4.1**). Por lo tanto, si las concentraciones iónicas son variables en el organismo, es decir, si eventualmente se pierde la homeostasis, el potencial de equilibrio de cada ion involucrado cambiará, trayendo consecuencias en el funcionamiento de varios tejidos, *como se verá más adelante en este capítulo y en capítulos posteriores*.

Visto de otra manera se podría decir que el potencial de equilibrio de un ion es el valor de potencial de membrana (V_m) necesario para equilibrar la tendencia del ion a moverse según su ΔQ . Para el caso del Na^+ , cuando el V_m tenga valores de +60 mV, entonces el movimiento neto del mismo será cero.

Figura 4.1. Corriente iónica y potencial de Nernst



Nota. A. Esquema que representa la salida del ion K^+ -arriba- y entrada del ion Na^+ -abajo- a favor de sus respectivos gradientes electroquímico generando con sus movimientos corrientes iónicas, véase que el potencial de membrana (V_m) es diferente al E_{K^+} y E_{Na^+} . B. Esquema de equilibrio (es decir, entrada y salida simultánea) del ion K^+ y Na^+ , produciendo una corriente iónica nula debido a que el V_m es igual al E_{K^+} (aproximadamente -90 mV) y E_{Na^+} (aproximadamente $+60\text{ mV}$).

Hasta aquí se ha visto cómo se generan las corrientes iónicas gracias al $\Delta\Psi$. En la siguiente sección se describirá la estructura y propiedades de los canales iónicos, los cuales permiten el movimiento de iones a través de la membrana plasmática.

Canales Iónicos

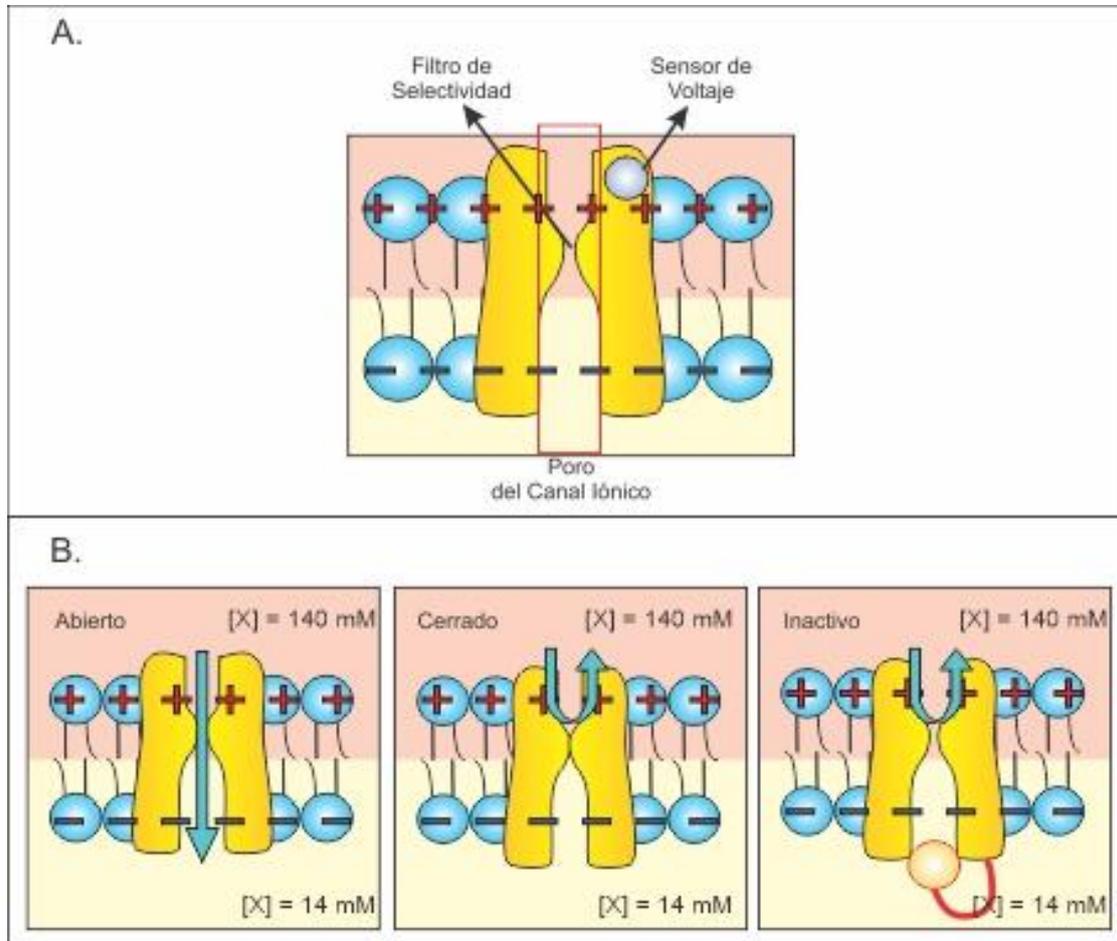
Los canales iónicos son estructuras proteicas ancladas a la membrana plasmática, cuya función es, permitir el pasaje de cierto ion a favor de su gradiente electroquímico ($\Delta\Psi$). Pero ¿qué implica “cierto ion”? La gran mayoría de los canales iónicos no permiten el pasaje de cualquier ion, sino que son selectivos a uno determinado. Por ejemplo, el canal de calcio deja atravesar Ca^{2+} a través de su estructura, mientras que los canales de sodio permiten pasar Na^+ pero no Ca^{2+} . ¿Cómo identifica el canal que ion deja pasar? Para responder a ello debe considerarse la estructura proteica del canal.

En la **Figura 4.2A**, se muestra que la estructura estándar de un canal iónico está constituida por:

- Poro: sección donde se lleva a cabo el pasaje de iones a través del canal.
- Filtro de selectividad: región dentro del poro que permite elegir específicamente un determinado ion para realizar el pasaje a través del canal.

- Sensor de voltaje: estructura proteica que poseen ciertos grupos de canales que les permiten abrir o cerrar el canal dependiendo del voltaje.

Figura 4.2. Canales iónicos y estados conformacionales



Nota. A. Estructura típica de un canal iónico con sus componentes. B. Los estados conformacionales o estructurales de los canales iónicos de acuerdo con las variaciones del entorno.

Dentro del filtro de selectividad se encuentran estructuras proteicas de composición aminoacídica variable, que le aporta a cada canal la particularidad de dejar pasar determinados iones y no todos los presentes en el LIC y el LEC. Por ello, los canales son tan específicos a la hora de dejar pasar iones.

Es importante conocer que ciertos canales iónicos, como los canales de Na^+ , presentan varios estados conformacionales (**Figura 4.2B**), que van a determinar el pasaje o no del ion. Así podemos describir:

- **Estado abierto:** el canal iónico deja pasar los iones por su estructura. Esto solo sucede si previamente el canal estuvo en el estado cerrado.
- **Estado cerrado:** el canal iónico no deja pasar los iones por su estructura. Este estado se logra luego de que el canal permanece en un periodo de inactividad o de apertura. *Este canal está disponible para ser abierto.*

- **Estado inactivado:** El canal iónico se encuentra en una conformación entre cerrado y abierto, donde el pasaje de iones por su estructura es nulo. Un estado inactivado se genera luego de que el canal se haya abierto, entrando en inactivación por un determinado voltaje de membrana. Estos tipos de canales regresan al estado cerrado luego de alcanzar un potencial de membrana determinado. *Este canal NO está disponible para ser abierto.*

Como se verá más adelante al explicar potencial de acción, la importancia fisiológica de conocer este comportamiento de los canales se puede ver claramente durante los períodos refractarios relativo y absoluto de los potenciales de acción (PA), en los cuales los canales de Na⁺ inactivos no permiten la generación de nuevos PA a pesar de la llegada de nuevos estímulos externos.

¿Sabías qué?

La mayoría de los analgésicos locales que se utilizan son fármacos que bloquean los canales de Na⁺ voltaje-dependiente, impidiendo la despolarización de la célula nerviosa.

Volviendo a las corrientes iónicas, y repasando lo que ya fuimos aprendiendo, para que un ion se mueva a través de la membrana plasmática necesita de un gradiente electroquímico y de canales que permitan su pasaje. Pero ahora surge otro componente, no sólo tiene que haber canales, sino que éstos deben estar disponibles. Como consecuencia, se define un nuevo término en la electrofisiología que participa en la generación de corriente y se denomina probabilidad de apertura (Po). La Po expresa la probabilidad de que el canal se encuentre en el estado abierto en un intervalo de tiempo determinado. Para calcularlo se debe realizar el registro de la corriente iónica y se obtienen los tiempos en que el canal se encuentra abierto y cerrado. Por lo tanto, la Po es:

$$Po = \frac{\text{Tiempo Abierto}}{\text{Tiempo Abierto} + \text{Tiempo Cerrado}}$$

Los valores que puede adoptar Po tienen probabilidad entre 0 y 1. Es cero cuando el canal se encuentra cerrado en el lapso estudiado, mientras que es uno, el canal se encuentra abierto en el periodo de estudio.

Como puede verse, Po es un término que contribuye a la corriente iónica y dado que hace referencia al canal iónico, se encuentra dentro de un término físico denominado conductancia global (G). Desde el punto de vista de la física la conductancia es la inversa de la resistencia (R) y por lo tanto es un indicador de qué tan fácil pueden atravesar los iones el canal (la resistencia sería la dificultad que presentan los iones al atravesar el canal).

G se determina como:

$$G = g * Po * N$$

Siendo g la conductancia unitaria del canal (es decir, la facilidad del ion en atravesar un único canal solamente), P_o la probabilidad de apertura del canal y N el número de canales presentes en la membrana plasmática.

Por lo tanto, conociendo G , el E_x y el V_m , se puede hacer una relación entre corriente y estos términos, conocida como la **Ley de Ohm**. Esta ley establece que la corriente es proporcional a la conductancia y a la fuerza electromotriz que, en el caso de la fisiología, es la diferencia entre el potencial de membrana y el potencial de equilibrio del ion estudiado. En consecuencia:

$$I_x = G_x * (V_m - E_x)$$

Siendo I_x la corriente del ion estudiado, G_x la conductancia del canal iónico, V_m el potencial de membrana y E_x el potencial de equilibrio del ion estudiado.

Consideremos un ejemplo: si a ambos lados de la membrana celular se establece un $\Delta\Psi$ favorable para un determinado ion, pero si la P_o de los canales es cero, ¿se genera corriente? La respuesta es no.

Para que un ion pueda moverse a través de la membrana es necesario que:

- exista un gradiente electroquímico,
- haya canales para ese ion
- esos canales estén abiertos por un determinado intervalo de tiempo.

Potencial de Membrana y Potencial de Acción

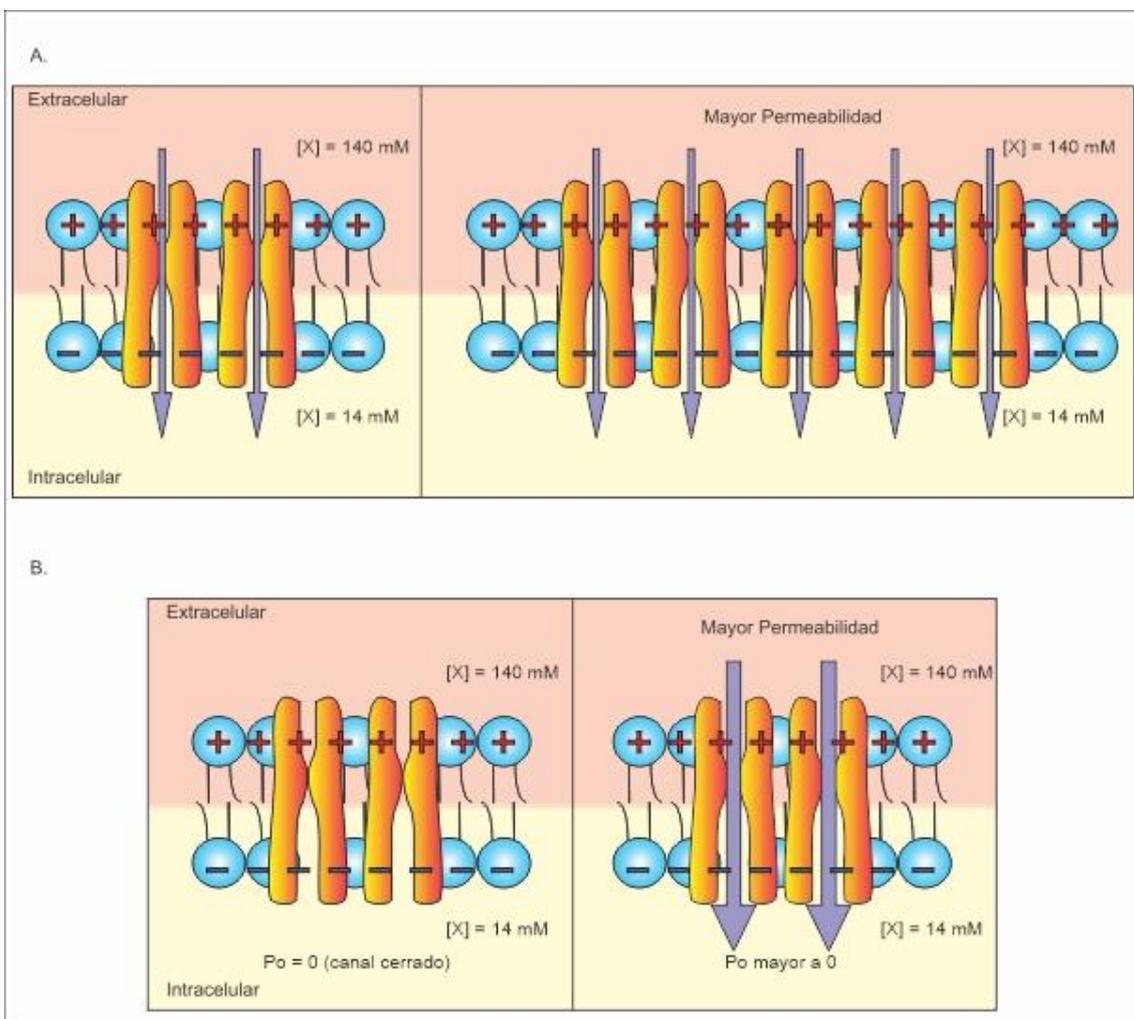
Se mencionó anteriormente cómo se genera una corriente eléctrica fisiológica y que la misma varía con numerosos patrones, tanto físicos como químicos. En esta sección se abordará cómo influye el potencial de membrana en la generación de corriente y cómo varía el potencial de membrana como efecto de esa corriente.

El potencial de membrana (V_m) es la diferencia de voltaje a través de la membrana celular de toda célula viva. Se debe principalmente a la diferencia de concentración de cargas a ambos lados de la membrana celular y a la permeabilidad de los iones a través de ella (la permeabilidad para un ion depende de la existencia de canales y su probabilidad de apertura). Su valor numérico es variable dependiendo del tipo celular, pero en general presenta valores negativos entre -60 mV (milivoltios) y hasta -80 mV, aproximadamente.

La permeabilidad, que influye en el V_m , es la capacidad que tiene un ion en permear o atravesar la membrana celular (no confundir con conductividad). Dicho parámetro se relaciona con la probabilidad de apertura (P_o) y el número de canales presentes en la célula, parámetros

que permiten establecer si sucede el movimiento de iones a través de la membrana. Para comprenderlo mejor, se verá un ejemplo. En la **Figura 4.3** se pueden dar dos situaciones, en una se presentan dos membranas con casi la misma composición, con la salvedad que una posee dos canales para un determinado ion y la otra posee cinco canales para el mismo ion. Dichos canales de la membrana poseen la misma P_o siendo mayor a cero. Por lo tanto, la membrana que posee cinco canales es más permeable al ion en cuestión, mientras que la de menos canales presenta relativamente una baja permeabilidad respecto a la anterior (**Figura 4.3.A**). En la segunda condición, donde se deja la misma cantidad de canales para ambas membranas y ahora se modifica la P_o , puede deducirse que aquella membrana que tenga mayor valor de P_o será más permeable al ion en estudio (**Figura 4.3.B**).

Figura 4.3. Concepto de permeabilidad



Nota. A. Mayor permeabilidad del ion X por aumento del número de canales, considerando la misma P_o en ambas membranas celulares. **B.** Mayor permeabilidad del ion X por un valor mayor de la P_o ante la misma cantidad de canales en ambas membranas celulares.

En este punto surgen varias preguntas: ¿Por qué son negativos los potenciales de membrana? ¿Por qué el potasio permite establecer o mantener el Vm?

Los valores negativos se deben principalmente a la discrepancia de concentración establecida entre ambos compartimentos separados por la membrana y al ion más permeable, que es el potasio (K⁺).

El potasio al ser el ion fácilmente permeable permite instaurar el potencial de membrana en valores negativos, esto se debe a que a medida que el K⁺ sale de la célula, “va dejando” que se acumulen las cargas negativas dentro de la misma, con lo que se genera una polaridad de membrana negativa. Se hubiese esperado que el valor negativo sea igual al potencial de equilibrio de K⁺ (cuyo valor es aproximadamente -90 mV, determinado con la ecuación de Nernst), dado que el K⁺ es más permeable que el resto de los iones. Como se verá en el *Capítulo 9*, en las células del nodo sinusal del sistema de conducción cardíaco, que presentan una baja cantidad de canales de K⁺, el Vm es más positivo (aproximadamente -55 mV), estando más influenciado otras corrientes presentes en dichas células.

Potencial de membrana en reposo

Para poder establecer el valor de Vm mediante cuentas matemáticas, se tendrían que estudiar *todos* los iones presentes tanto en el medio intra como extracelular, no obstante, conociendo los tres iones más abundantes es suficiente para realizar una muy buena aproximación. Así, utilizando la ecuación conocida como *Ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz (Ecuación G-H-K)*, que tiene en cuenta las concentraciones y las permeabilidades de los iones: sodio (Na⁺), potasio (K⁺) y cloruro (Cl⁻) se puede calcular el valor de Vm. La ecuación G-H-K presenta la siguiente cuenta matemática:

$$V_m = \frac{R \cdot T}{F} \cdot \ln \left(\frac{p_k \cdot [K^+]_e + p_{Na} \cdot [Na^+]_e + p_{Cl} \cdot [Cl^-]_i}{p_k \cdot [K^+]_i + p_{Na} \cdot [Na^+]_i + p_{Cl} \cdot [Cl^-]_e} \right)$$

Donde *p* es la permeabilidad del ion. Es decir, si recordamos la Ecuación de Nernst, vemos que esta es muy similar, pero que además de tener en cuenta las concentraciones a ambos lados de la membrana de cada ion, incluye su permeabilidad (que estaba determinada por el número de canales y su probabilidad de apertura, ¿lo recordaban?).

Por último, un actor muy importante para determinar el Vm, además de lo ya descrito, es la bomba Na⁺/K⁺ATPasa, la cual permite, utilizando la energía del ATP, mover los iones Na⁺ y K⁺ en contra de sus gradientes químicos y así mantener constante el ΔΨ.

¿Qué ocurre cuando cambian las permeabilidades a dichos iones?

Si varían las permeabilidades de los iones se observarán cambios en el Vm, lo cual es un proceso fisiológico muy útil y de gran relevancia en células especializadas que varían su Vm; sin que esto signifique que el sistema está perdiendo la homeostasis. Dichas células se denominan **células excitables**, debido a su capacidad de variar su Vm rápidamente frente a un

estímulo externo. Este cambio de V_m por un breve instante de tiempo, desde su potencial de membrana en reposo (PMR), pasando por diversos valores de V_m y concluyendo nuevamente en el estado de reposo se denomina Potencial de Acción. Dentro de las células excitables se encuentran las células musculares o miocitos y células nerviosas o neuronas (*cada grupo se verá en detalle en sus correspondientes capítulos*).

Potencial de acción

Las variaciones en el valor del potencial de membrana están dadas por el movimiento de los iones durante la apertura de los canales iónicos respectivos. Hay que recordar que este movimiento de iones por los canales es siempre a favor de su gradiente electroquímico, es decir sin gasto de ATP. La función de los canales es simplemente darle un camino para que atraviesen la membrana plasmática. Así, podemos encontrar tres procesos:

- Despolarización: los valores de V_m se hacen más positivos. Esto ocurre por la entrada de cationes a la célula, como el Na^+ y el Ca^{2+} .
- Repolarización: los valores de V_m vuelven (desde un estado de despolarización) a sus valores negativos normales o al PMR. Esto ocurre por la salida de cationes, como el K^+ , o la entrada de aniones, como el Cl^- .
- Hiperpolarización: el valor de V_m sobrepasa el valor negativo normal de PMR por un corto tiempo hasta normalizarse. Esto ocurre por la salida de cationes, como el K^+ , o la entrada de aniones, como el Cl^- .

Estas fases de cambio de V_m pueden ser rápidos y transitorios denominándose potencial de acción (PA). En la **Figura 4.4A** se muestran las fases que presentan un PA genérico. La primera fase es la de PMR, donde la actividad de los canales de potasio es alta, sacando cargas positivas fuera de la célula permitiendo así mantener el valor negativo del potencial de membrana, *como se explicó anteriormente*. Luego de la fase de PMR se genera un cambio hacia valores de V_m más positivos, dicha fase se la conoce como despolarización y participan canales iónicos que permiten la entrada de cationes (por ejemplo, iones Na^+ mayoritariamente, o Ca^{2+}) a mayor velocidad que la salida de iones K^+ . Esta entrada de cationes hacia el interior celular permite que disminuya la diferencia de potencial de membrana.

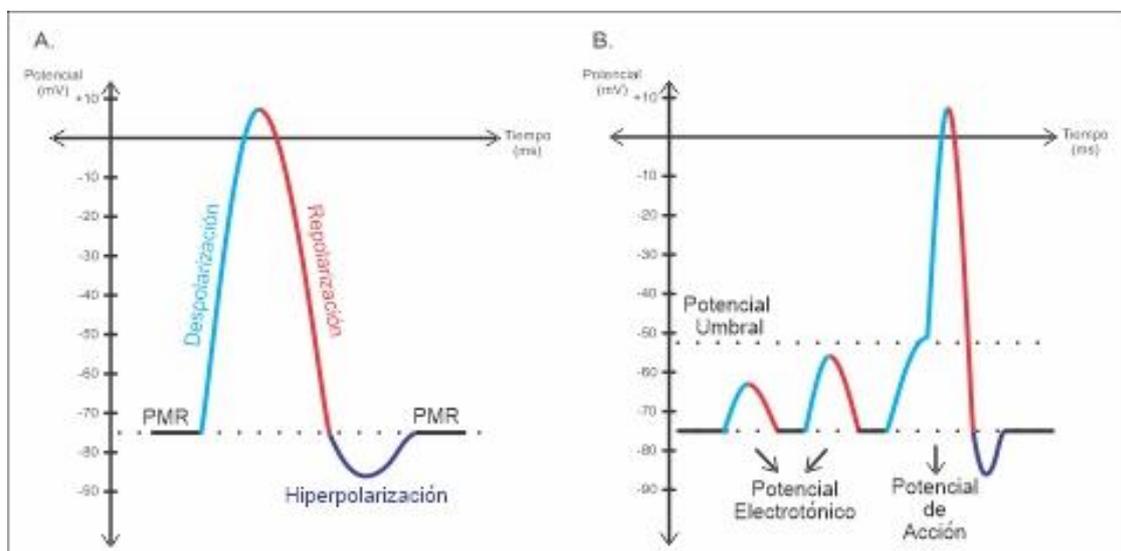
Luego de la despolarización, y debido a que en la mayoría de los PAs la fase de despolarización es llevada a cabo por canales que se inactivan por voltaje (*ver inactivación anteriormente explicado en este capítulo*), cesa la entrada de iones positivos y el eflujo de iones potasio nuevamente comienzan a ganar fuerza, a esta fase, durante la cual salen iones K^+ , se la conoce como repolarización, distinguida por “devolverle” al V_m su valor negativo y por consiguiente, aumentar la diferencia de potencial de membrana de la célula. Finalmente, puede ocurrir que el V_m sea más negativo

¿Sabías qué?

El Na^+ entra a la célula buscando llegar a su potencial de equilibrio, pero antes de poder llegar a ese valor los canales se inactivan y comienza la fase de repolarización a cargo de los canales de K^+ .

que el PMR que dio origen al PA, fase conocida como hiperpolarización, fenómeno que se debe a un flujo aumentado de canales de K^+ , de forma transitoria, puesto que se recupera el PMR nuevamente. El PMR puede mantenerse igual durante periodos de tiempos diferentes a cada tipo de célula excitable hasta que se genere un nuevo PA.

Figura 4.4. Potencial de Acción y concepto de Potencial Umbral



Nota. A. Gráfico Potencial vs Tiempo característico de un potencial de acción y sus fases. PMR = potencial de membrana en reposo ejemplificado a -75 mV. B. Primeros dos intentos de llegar al potencial umbral generando un potencial electrotóxico, finalmente se llega al valor umbral y se dispara el PA (ley de todo o nada).

¿Qué se necesita para que se genere un PA?

Primero recordar que a pesar de que todas las células tienen un valor de V_m negativo, sólo algunas podrán cambiar esos valores súbitamente y generar un PA. Esas células son las células excitables, y ellas necesitan que les llegue un estímulo externo que active los canales de voltaje-dependientes. Una vez que esto ocurre, para que finalmente se genere un PA es condición necesaria que se alcance un valor determinado de V_m , valor conocido como **potencial umbral**. Si el valor de potencial de membrana no lo supera, no se generará el potencial de acción. Aplicando la *ley de todo o nada* en este contexto, si el V_m se despolariza desde el PMR hasta el umbral o lo supera, se generará un PA; si no se supera el valor umbral, no se generará un PA. Una vez que el estímulo superó el valor umbral, por más que el estímulo aumente su intensidad, la amplitud del PA será la misma. Los cambios de V_m que no superan el valor umbral, presentados en fases de despolarización y repolarización, se denominan **potencial electrotóxico (Figura 4.4. B)**.

A diferencia del PA, la amplitud del potencial electrotóxico puede aumentar al incrementar la intensidad del estímulo (no sigue la ley del todo o nada).

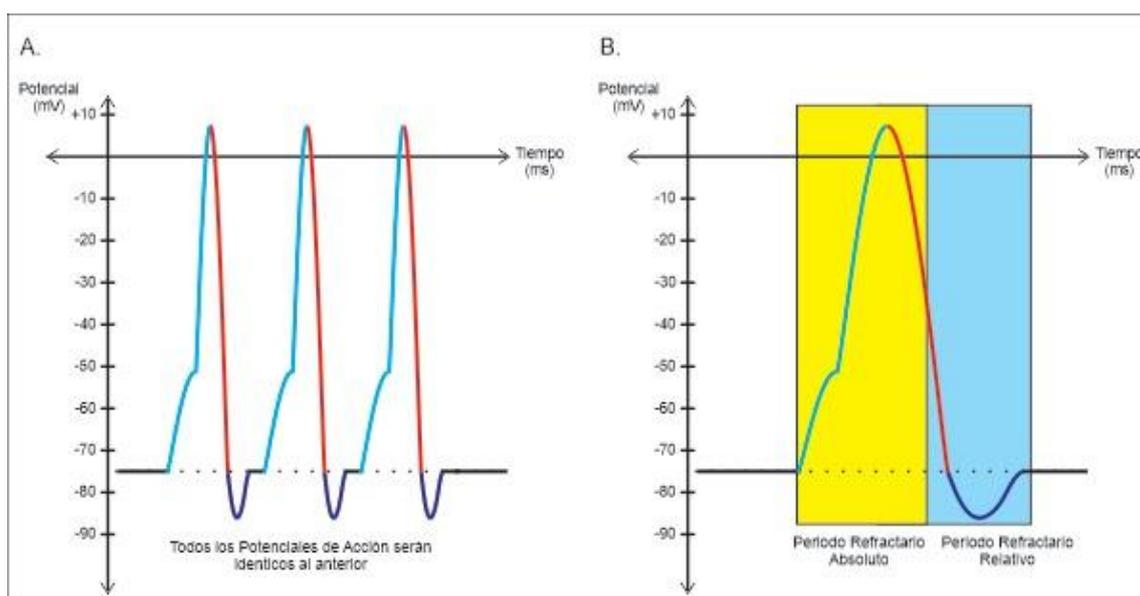
Otra diferencia de los potenciales electrotóxicos con respecto a los PA, es que los potenciales electrotóxicos, van disminuyendo su amplitud a medida que se desplaza por la membrana plasmática, es decir son cambios del V_m locales.

Un ejemplo típico de potencial electrofónico es el *potencial de placa motora* que se estudiará en el *Capítulo 6*, al estudiar la contracción del músculo esquelético.

Los PAs generados en una determinada célula excitable serán todos iguales. Es decir, si el primer PA generado dura un determinado instante de tiempo, adquiere distintos valores de V_m durante su pasaje por las fases de despolarización, repolarización e hiperpolarización, sucederá que el siguiente potencial de acción hará el mismo recorrido y en el mismo periodo de tiempo (**Figura 4.5.A**). Esta premisa también es válida cuando se estudian potenciales de acción de las células neuronales. Debido a la extensión del axón, las neuronas deben conservar el PA intacto desde el soma hasta el botón o terminal axónica, para que la “información” transportada no se pierda en el trayecto (*este concepto se verá más en detalle en sus respectivos capítulos*).

Como se explicó previamente, los canales de Na^+ tienen tres estados: cerrado, abierto e inactivo. La importancia de conocer estos estados se explicará a continuación. La generación de un nuevo PA sobre otro es posible siempre y cuando los canales de Na^+ estén disponibles para ser activados (es decir en estado cerrado). Si los canales están inactivos, independientemente de la magnitud del estímulo no se podrá generar otro PA. A este evento se lo conoce como **periodo refractario absoluto**, y dura desde la fase de despolarización hasta aproximadamente la mitad de la fase de repolarización (**Figura 4.5.B**). A medida que el PA avanza, los canales de Na^+ van pasando del estado inactivo al cerrado, y vuelven a estar disponibles. A este momento, en el cual algunos canales de Na^+ ya están disponibles y podrán activarse, se lo conoce como **periodo refractario relativo**, durante el cual un estímulo de mayor intensidad que el inicial podrá generar un nuevo PA (**Figura 4.5.B**).

Figura 4.5. Propagación de PA y periodos de refractariedad



Nota. A. Los PAs generados posteriormente al potencial inicial presentan la misma forma y, por lo tanto, se propagará la misma “información” en toda la membrana celular. B. Periodo de refractariedad del potencial de acción: absoluto, no se generará potencial de acción independiente de la intensidad del estímulo; relativo, se generará un PA frente a un estímulo mayor al que dio origen al PA.

Para concluir, en el presente capítulo vimos que:

- Los iones se mueven según su gradiente electroquímico.
- Para que los iones atraviesen la membrana a favor de ese gradiente electroquímico necesitan de canales.
- Las células tienen un potencial de membrana que está determinado por las concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana y la permeabilidad de esos iones.
- La permeabilidad de la membrana a un ión depende del número de canales para cada ion y su probabilidad de apertura.
- Las células excitables responden ante la llegada de un estímulo generando potenciales de acción.
- Un potencial de acción es un cambio brusco y transitorio del V_m que se autopropaga y que se rige según la ley del todo o nada.

El estudiante puede encontrar un video explicativo en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76339> a cargo de la docente de la Cátedra de Fisiología *Dra. De Giusti*.

Referencias

Boron, W y Boulpaep, E. (2017). Fisiología médica. España: Elseiver.

Silverthorn, DU. (2007). Fisiología humana. Un enfoque integrado. España: Panamericana.

CAPÍTULO 5

Comunicación intercelular y transducción de señales

Juan Andrés Legardón y Emilia Valdéz

En el siguiente capítulo abordaremos las generalidades de comunicación intercelular. Con la finalidad de poder entender la interacción entre las células, analizaremos los componentes que intervienen, sus funciones y la relación entre ellos para que se produzca de manera exitosa dicho proceso. Además, describiremos qué señales adentro de la célula blanco se activan, mediante una vía de transducción de señales, a fin de modificar una respuesta en ella como consecuencia de la comunicación intercelular. Conocer estos fenómenos, permite comprender cómo los distintos procesos fisiológicos se llevan a cabo de forma coordinada para lograr la homeostasis del organismo.

¿Cómo se comunican las células?

La homeostasis es el balance o equilibrio que se logra en el medio interno gracias a la interacción continua de los múltiples procesos de regulación corporal. Para alcanzarla, todos esos procesos deben estar relacionados y regularse mutuamente, por lo que es indispensable que haya comunicación entre ellos. Imaginémonos por ejemplo ¿cómo harían los receptores de la piel para informarle al cerebro que nos pinchamos con un alfiler?, o ¿cómo haría el páncreas para provocar que las células musculares capten glucosa? De modo que queda claro que las células se deben comunicar constantemente entre ellas, enviando y recibiendo señales, y generando una respuesta específica.

Para efectivizar una comunicación se necesita de varios componentes esenciales. Como en todo proceso de comunicación, existe un emisor, un mensaje y un receptor. Entonces, en el caso de la comunicación intercelular existen una célula emisora, un mensaje, mejor llamado primer mensajero o ligando, y una célula receptora con su respectivo receptor. Estos componentes se resumen en la **Figura 5.1**.

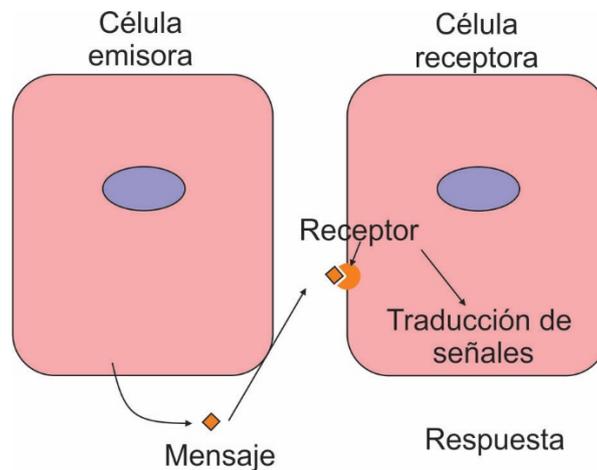
Célula emisora: es la célula encargada de generar y emitir el mensaje.

Mensaje: es materializado por una molécula química con la cualidad de generar un cambio en la célula que recibe el mensaje, a través de la activación de una vía de señalización intracelular o de un cambio en la permeabilidad a determinado ion. Existen varios tipos de mensajeros

como aminoácidos, proteínas, aminas, esteroides, gases, etc. El mensaje enviado por la célula emisora tiene la propiedad de unirse al receptor y generar una respuesta celular.

Célula receptora: es la célula que va a recibir el mensaje y ejecutarlo. Para ello necesita obligatoriamente tener un receptor específico para el primer mensajero o ligando. Dependiendo de la naturaleza química del ligando, el receptor se encuentra en la membrana plasmática, como en la mayoría de las ocasiones (cuando son ligandos de naturaleza proteica) o bien dentro de la célula receptora, ya sea en el citoplasma o dentro del núcleo celular (cuando los ligandos pueden atravesar la membrana plasmática, por ejemplo, cuando son de naturaleza esteroidea).

Figura 5.1. Componentes principales de la comunicación intercelular



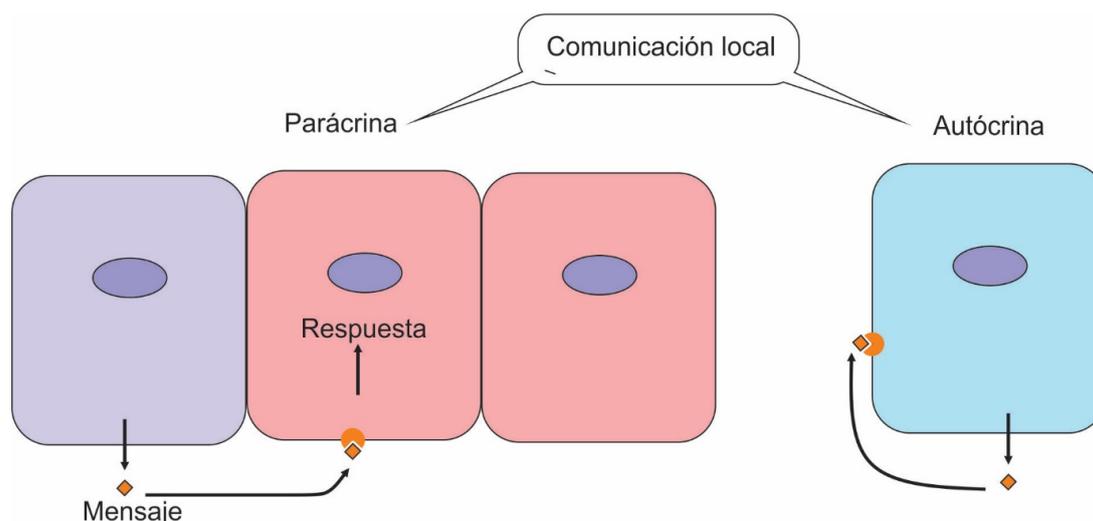
Nota. Para que dos o más células se comuniquen entre sí se genera un diálogo entre la célula emisora y la célula receptora. El mensaje es llevado por el primer mensajero o ligando, el cual encuentra su receptor específico en la célula receptora del mensaje, la cual también ejecutará la respuesta.

Sabemos que las células se comunican entre ellas, pero... ¿de qué tipo de comunicación estamos hablando? ¿Cómo lo hacen? Existen tres mecanismos principales de comunicación intercelular: **autócrina, parácrina y endócrina**. Veamos de qué se trata cada uno de ellos.

Comunicación parácrina

Este tipo de comunicación se produce entre dos células cercanas, en un mismo tejido. Entonces, la célula emisora libera al medio extracelular el primer mensajero o ligando, el cual encuentra a su receptor en las células vecinas, produciendo una respuesta en ellas. Este tipo de comunicación es muy frecuente en la fisiología, y la mayoría de los órganos y tejidos tienen comunicaciones de tipo parácrina entre las células que lo conforman. En el *Capítulo 12* se estudiarán la gran cantidad de mensajeros químicos que median la comunicación entre las células intestinales, en el hueso la comunicación entre los osteoclastos y osteoblastos (*Capítulo 18*) y en el mismo tejido cardíaco la comunicación constante entre los miocitos y las células de la matriz (*Capítulo 9*). En la **Figura 5.2** se muestra el modo autócrino y parácrino de comunicación intercelular.

Figura 5.2. Comunicación local: autócrina y parácrina



Nota. La comunicación autócrina y parácrina son ejemplos de comunicaciones locales entre las células. A la derecha (célula azul) la misma célula que produce el ligando tiene receptor para él. A la izquierda (células rosas), el ligando producido por una célula se une a las células vecinas.

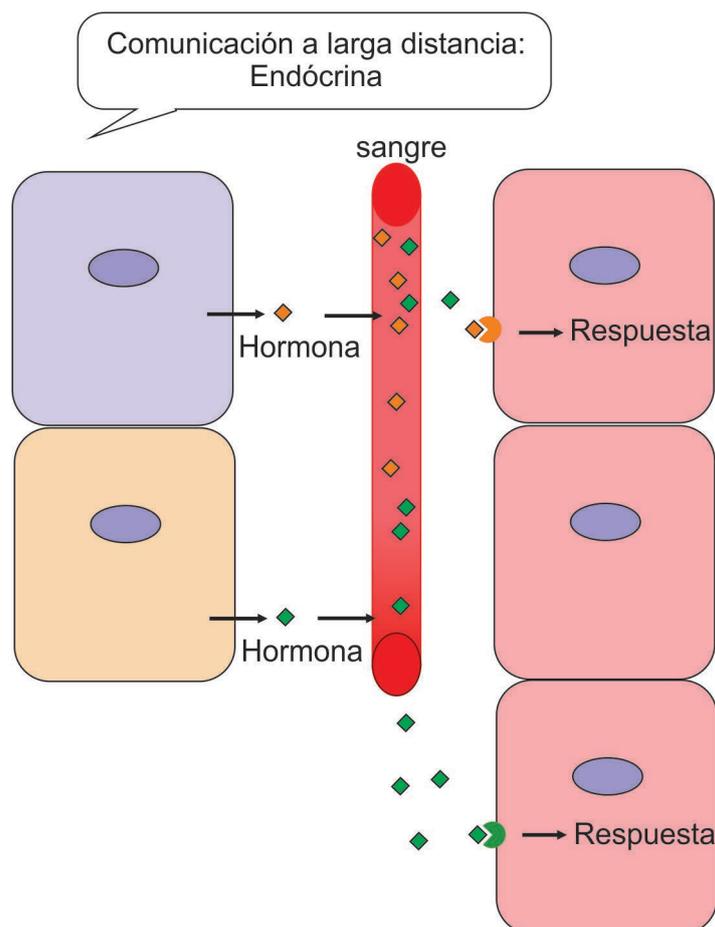
Comunicación autócrina

Cuando una célula secreta el primer mensajero, y tiene en su propia membrana un receptor para ese ligando, se genera una respuesta ante su propia señal. Esto ocurre, por ejemplo, en la activación de linfocitos durante la respuesta inmune.

Comunicación endócrina

Por último, en la comunicación endócrina, una célula secreta mensajeros llamados **hormonas** que son volcados a la sangre, viajando a grandes distancias hasta sus células diana (células objetivo), las cuales tienen el receptor específico para esa hormona. Como se estudiará a lo largo de todos los *Capítulos 14*, hay diferentes hormonas, por ejemplo, los estrógenos producidos en los ovarios, los cuales sólo producirán respuesta en aquellas células con receptores específicos para dichas hormonas, como las glándulas mamarias y el útero. Otros ejemplos de hormonas son las hormonas tiroideas, la aldosterona, la leptina, todas ellas ejercen sus efectos en células alejadas al lugar donde se sintetizaron.

Ahora bien, si un mensajero se libera a la sangre, ¿por qué no se une a todas las células que encuentra en su camino? En esto los receptores tienen un papel fundamental. Cada mensaje o primer mensajero tiene un receptor específico para él. Por ejemplo, en la **Figura 5.3**, la célula emisora libera el primer mensajero de color verde, el cual se unirá a solamente a los receptores verdes y va a producir un efecto solamente en las células que tengan en su membrana dicho receptor. En cambio, la célula que libera el mensajero naranja sólo interactúa con los receptores naranjas y generan efecto en las células que tienen ese receptor específico en su membrana.

Figura 5.3. Comunicación endócrina

Nota. Esquema simplificado de la comunicación endócrina. Como se puede apreciar, las células involucradas en la comunicación están alejadas, y el mensajero (hormona) viaja desde la célula emisora por sangre hasta alcanzar la célula diana. El ligando sólo ejerce acción en la célula que tenga un receptor específico para él (en la figura la especificidad se simboliza con los colores)

Hemos hablado entonces de los tres principales mecanismos de comunicación entre células. Sin embargo, cabe mencionar que existen otros dos tipos:

- **Comunicación célula-célula:** Las proteínas de membrana de una célula interactúan con los receptores de otra, generando una respuesta. Un ejemplo de este mecanismo se ve en la migración y adhesión de los neutrófilos en la respuesta inflamatoria.
- **Comunicación yuxtácrina,** en el cual las células se comunican por contacto físico entre ellas. Estas pueden ser, por ejemplo: uniones de hendidura, uniones adherentes y estrechas, ligandos de la matriz extracelular, entre otros. Por ejemplo, en el músculo cardíaco se observa este tipo de comunicación.

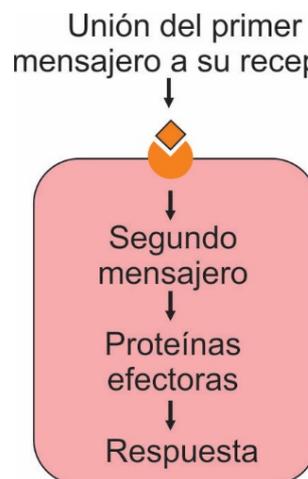
Ya conocemos el proceso básico de la comunicación celular. Pero esto no termina acá. Todo mensaje debe ser interpretado por la célula receptora a través de la generación de una respuesta en ella. Las células interpretan el mensaje enviado por la célula emisora, transformando ese primer mensajero extracelular, en un **segundo mensajero** intracelular como consecuencia de la activación de su receptor, y la activación de una cascada de señalización que lleva a una

respuesta específica en la célula receptora. Es decir, el primer mensajero se traduce en una respuesta celular, gracias a lo que se denomina **transducción de señales**.

Transducción de señales

De manera sencilla, podemos decir que la transducción de señales implica convertir un tipo de señal, en otro tipo de señal (respuesta). El primer mensajero se une al receptor, y como consecuencia de ello se amplifica la señal recibida a través de la generación dentro de la célula, de un segundo mensajero, que activa otras proteínas y termina en una respuesta específica. En la **Figura 5.4**, se muestran los eventos intracelulares implicados en la transducción de la señal, y a continuación se sintetizan en los siguientes pasos:

Figura 5.4. Pasos de la transducción de señales



Nota. Esquema simplificado de la respuesta celular ante la unión del ligando al receptor específico. En la célula diana o efectora se genera un segundo mensajero, que amplificará la señal, activando diferentes proteínas efectoras que darán la respuesta buscada.

Paso 1: Reconocimiento de la señal por su receptor. En general la unión del ligando a su receptor es específica. Además, un mismo ligando a veces puede unirse a más de un tipo de receptor, desencadenando respuestas diferentes en distintas células.

Paso 2: Transducción del mensaje extracelular en un segundo mensajero. La unión del ligando puede producir: - un cambio conformacional en el receptor que desencadena las actividades catalíticas intrínsecas del receptor, -la interacción del receptor con enzimas citoplásmicas o de la membrana plasmática. En consecuencia, la unión ligando-receptor produce segundo mensajero o la activación de una cascada catalítica. ¿Qué es el segundo mensajero?

Son moléculas de bajo peso molecular que pueden difundir y transmitir la señal dentro de la célula. Su concentración aumenta cuando se fijan determinados ligandos a los receptores. Su función principal es amplificar la señal recibida. Existen distintos tipos de segundos mensajeros, con distintas funciones. Entre ellos podemos mencionar al:

- AMPc (Adenosín monofosfato cíclico). El aumento de su concentración activa a la PKA (proteína quinasa dependiente de AMPc).

- GMPc (Guanosín monofosfato cíclico). El aumento de su concentración activa a la PKG (proteína quinasa dependiente de GMPc).
- DAG (Diacilglicerol) e IP3 (inositol trifosfato) son lípidos derivados de la membrana plasmática que se encargan de abrir canales de calcio.
- Calcio, el cual interactúa con distintas proteínas intracelulares.

Paso 3. Transmisión de la señal del segundo mensajero a los efectores. El segundo mensajero amplifica la señal recibida a través de la activación de quinasas y fosfatasas que modifican la actividad de otras proteínas, inducen la liberación de iones, o la regulación de las vías que generan ATP.

Paso 4. Modulación de los efectores. El segundo mensajero modula moléculas, enzimas, canales iónicos, componentes del citoesqueleto y factores de transcripción.

Paso 5. Respuesta de la célula al estímulo inicial. Existen distintos tipos de respuesta: proliferación, expresión de genes, supervivencia, metabólica, muerte, diferenciación, movimiento, permeabilidad de la membrana, etc.

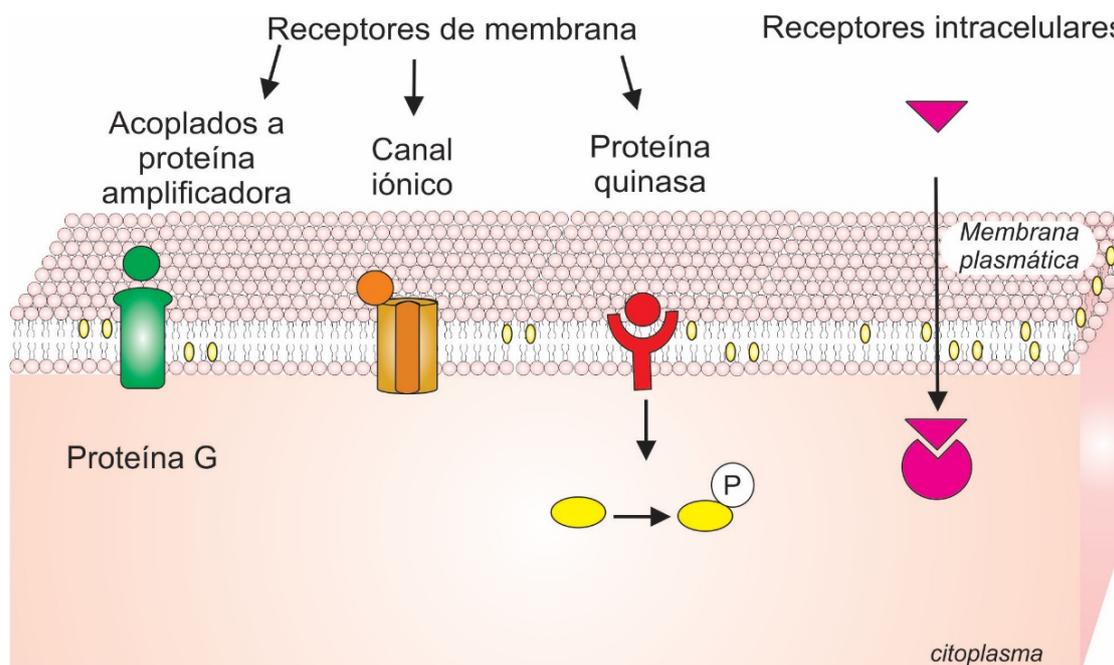
Paso 6. Finalización de la respuesta. Existen distintas formas de terminar la respuesta:

- Endocitosis del receptor: puede ser degradado o devuelto a la superficie celular sin el ligando.
- Proteínas que bloquean el receptor desde dentro de la célula.
- Inactivación de proteínas intermediarias.
- Producción de proteínas inhibitorias.
- Degradación o inhibición del segundo mensajero.
- Degradación de la molécula de señal.

Como se puede ver, el primer paso de la transducción de una señal comienza cuando el receptor se une a su ligando. Por esto, el receptor es determinante en el tipo de señalización intracelular que se genere; si el receptor es distinto, la vía de señalización que se genere va a ser distinta. Es decir que, si queremos conocer los distintos tipos de vías de transducción de la señal, tenemos que conocer los distintos tipos de receptores.

Tipos de receptores

Cuando se habla de receptores, la mayoría de las veces nos referimos a estructuras proteicas, las cuales tienen la capacidad de decodificar el mensaje y transformarlo en una respuesta intracelular. Existen muchos tipos de receptores, para estudiarlos de forma más sencilla, los podemos dividir de acuerdo con la naturaleza química de los ligandos en dos grandes grupos: **receptores de membrana y receptores intracelulares (Figura 5.5).**

Figura 5.5. Tipos generales de receptores

Nota. Esquema de los tipos de receptores más importantes: los receptores de membrana pueden estar unidos a una proteína G (verde), ser canales ionotrópicos (naranja), tener actividad catalítica intrínseca (rojo). Los receptores intracelulares son exclusivos para los ligandos que pueden atravesar la membrana plasmática (rosa).

Receptores intracelulares

Estos tipos de receptores se encuentran dentro del citosol o del núcleo celular. Por lo tanto, si el receptor está dentro de la célula, el ligando deberá atravesar la membrana plasmática para llegar a él. Para lograr pasar la membrana, el ligando debe cumplir con una condición fundamental: **ser liposoluble**. De esta manera, el ligando interactúa con el receptor y este último migra al núcleo, donde va a regular la transcripción de determinados genes. Un ejemplo de estos tipos de receptores son los receptores de hormonas tiroideas o esteroideas.

Receptores de membrana

Una primera clasificación dentro de los receptores de membrana (que como ya dijimos, sus ligandos no serán capaces de atravesar la membrana plasmática), es si son **ionotrópicos o metabotrópicos**. Los receptores ionotrópicos son aquellos receptores que son canales ligando-dependientes, los cuales cambian su conformación (a abiertos o cerrados) tras la unión del ligando específico, modificando el flujo de iones a través de la membrana. Por ejemplo, el receptor nicotínico de la unión neuromuscular ubicado en la membrana de la fibra muscular, es un canal de Na^+ que se abre tras la unión de la acetilcolina (ligando) liberada por la terminal axónica.

En cambio, cuando un ligando se une a su receptor y desencadena una cascada de señalización intracelular, como por ejemplo los tirosin-quinasa, los acoplados a proteína G, o los receptores integrinas, se denomina receptor metabotrópico.

Receptores acoplados a proteína G

Estos receptores se encuentran unidos a una proteína específica llamada *proteína G*. Las proteínas G están compuestas por tres subunidades (alfa α , beta β y gamma γ) y tienen la particularidad de que son capaces de unirse a GTP (guanosa trifosfato, de ahí su nombre “proteína G”) y activarse. Entonces, cuando el primer mensajero se une al receptor, se produce un cambio de conformación en la proteína G que permite la unión y activación del GTP a ella.

Existen distintos tipos de proteínas G, por lo que, una vez activadas, el efecto dependerá del tipo de proteína G del que se trate. Veamos con un poco más de detalle los tres tipos de proteínas G:

Receptores acoplados a Proteína Gs. Una vez que el receptor interactúa con su ligando y se activa la proteína G, la subunidad alfa (α) se desprende de las otras dos. Esta se va a encargar de activar una enzima llamada **adenilato ciclasa**, la cual a partir de ATP genera **AMPc**, el segundo mensajero. El AMPc, como vimos antes, activa la PKA y está fosforilando y activa a otras proteínas intracelulares, que inducen una respuesta específica en esa célula.

Receptor acoplado a Proteína Gq. En un principio sucede exactamente lo mismo que en el receptor acoplado a Gs, la activación del receptor con su ligando estimula la proteína G, y se desprende su subunidad alfa. Luego, la proteína G activa una proteína denominada *fosfolipasa C (PLC)* que se encarga de producir dos segundos mensajeros llamados **DAG** (diacilglicerol) e **IP3** (inositol trifosfato), mediante la escisión de un fosfolípido de membrana. El DAG y el IP3 inducen un aumento del Ca^{2+} intracelular.

Receptor acoplado a Proteína Gi. Se denomina Gi porque tiene una acción inhibitoria sobre la vía de producción de AMPc. Así, esta proteína que es estructuralmente homóloga a Gs, inhibe a la adenilato ciclasa, disminuyendo los niveles de AMPc y suprimiendo la fosforilación de proteínas, conduciendo a una atenuación de la respuesta.

¿Sabías qué?

La noradrenalina (NA) es neurotransmisor del sistema nervioso simpático que se une a receptores metabotrópicos, llamados **adrenérgicos** unidos a proteína G. Hay receptores beta y alfa adrenérgicos. Los β se acoplan a proteína Gs, los α_1 a proteína Gq y los α_2 a proteína Gi. Por ejemplo, en el músculo cardíaco, los receptores β -adrenérgicos acoplados a proteína Gs, generan aumento de su contractilidad y los α_1 , acoplados a proteína Gq en el músculo liso vascular, generan vasoconstricción...esto se entiende porque son diferentes tipos de receptores. Pero...hay ejemplos en los que es el mismo mensajero (la NA), el mismo receptor (beta, acoplados a proteína Gs) con efectos opuestos! ¡La NA activa a receptores β en músculo bronquial y produce relajación, mientras que en el músculo cardíaco produce contracción! Esto se debe a que la proteína finalmente fosforilada por la cascada es diferente, en el caso del corazón son los canales de calcio que dejan ingresar dicho ion, mientras que en el músculo liso es una fosfatasa que inactiva a la cadena liviana de la miosina.

Por otro lado, la acetilcolina tiene receptores ionotrópicos (en las sinapsis neuronales) y metabotrópicos, que se llaman **muscarínicos (M)**. Hay receptores M acoplados a proteína Gq (por ejemplo, en el músculo liso del tubo digestivo) y receptores M acoplados a proteína Gi (por ejemplo, en corazón), los cuales explican el efecto estimulante del sistema parasimpático en tubo digestivo; e inhibitorio sobre el corazón.

Receptores con acción catalítica

Antes de hablar de este tipo de receptores, es importante que repasemos el concepto de **fosforilación de proteínas**. La fosforilación ocurre cuando se agrega un grupo fosfato a una determinada molécula. Entonces, decimos que una proteína está *desfosforilada* cuando no tiene grupos fosfato, o *fosforilada* cuando los tiene. Este proceso es llevado a cabo por enzimas específicas denominadas *quinasas*, las cuales usan ATP. El proceso contrario, se denomina desfosforilación, y es llevado a cabo por enzimas denominadas *fosfatasas*, que se encargan de remover grupos fosfato de las moléculas.

Bien, tener claro el concepto de fosforilación es de suma importancia para entender los receptores con acción catalítica, porque ellos mismos se van a comportar como enzimas quinasas. **¿Cómo es esto?** Cuando el receptor entra en contacto con su ligando, se *autofosforila*, es decir, se fosforila a sí mismo. A partir de ese momento, el receptor se activa y tiene la capacidad de fosforilar otras proteínas que dan lugar a una cascada de sucesos intracelulares. Un ejemplo de este tipo de receptores es el receptor tirosina-quinasa de insulina.

En la **Tabla 5.1** se resumen los tipos de receptores descriptos hasta aquí, además de ejemplos de los ligandos de cada uno.

Tabla 5.1. Resumen de los principales receptores celulares

Tipo de receptor	Ligando	Vía de transducción de señales activada por el receptor
Receptores intracelulares (núcleo)	Hormonas esteroideas (mineralocorticoides, glucocorticoides, andrógenos, estrógenos, progestágenos)	Se unen a secuencias del ADN regulando la expresión de genes específicos
Receptor acoplado a proteína G	Neurotransmisores (receptor metabotrópico): Ach, NA Hormonas (oxitocina, paratiroidea, gastrina, etc)	Gq → Fosfolipasa → IP3 y DAG Gs → Adenilato ciclasa → AMPc Gi → inhibición de adenilato ciclasa
Canales iónicos activados por ligando (ionotrópicos)	Neurotransmisores: Ach, NA	Producen corrientes iónicas (Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , etc)
Proteína quinasa	ANP, insulina, IGF-1, etc	Receptor guanilato ciclasa (GMPc) Receptor serina treonina quinasa Receptor tirosina quinasa

Nota. Ach: acetilcolina, NA: noradrenalina, ANP: péptido natriurético auricular, IGF-1: factor de crecimiento similar a insulina 1. IP3: inositol trifosfato, DAG: diacilglicerol, AMPc: adenosina monofosfato cíclico, GMPc: guanosina monofosfato cíclico

Receptores de adhesión

Son proteínas de membrana que interaccionan con proteínas de la matriz extracelular, como por ejemplo colágeno, y llevan al citoesqueleto instrucciones sobre la migración celular o adhesión a la matriz. Tienen especial importancia en eventos como la coagulación o la respuesta inmunológica. Son ejemplos de estos los receptores de integrinas.

Conclusiones

Para lograr la homeostasis se necesita que los sistemas estén integrados. Para que estén integrados se necesita que las células se comuniquen entre ellas. Por sus distintas vías, deben ser capaces de emitir un mensaje, recibirlo y decodificarlo o “traducirlo”. Estos mecanismos están funcionando de manera constante por lo cual es de suma importancia para la fisiología, conocerlos y estudiarlos. En definitiva, a la hora de generar una respuesta, el receptor tiene mayor relevancia que el ligando y la respuesta celular va a depender de la actividad que tenga ese receptor, además del tipo celular en donde se encuentre, y no tanto del ligando que se le una.

El estudiante puede encontrar un video sobre el tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128327> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología Dra. Yeves.

Referencias

- Boron,W y Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.
- Nelson, DL, Cox, M. (2009). *Lehninger Principios de Bioquímica*. España: Omega.

CAPÍTULO 6

Célula muscular y contracción muscular: músculo liso, esquelético y cardíaco

Lucas Gracia

El tejido muscular representa aproximadamente el 40% del peso corporal total. La generación de fuerza mecánica a través de la contracción en respuesta a variados estímulos fisiológicos es la principal función del músculo. Por ejemplo, la musculatura esquelética produce contracciones voluntarias gracias a que se encuentra en íntima relación con el esqueleto óseo y así interviene en los movimientos de los miembros. Por otro lado, el músculo cardíaco al contraerse y relajarse puede actuar como bomba expulsora de sangre, mientras que la contracción del músculo liso proporciona el control de varias funciones en sistemas tan diversos como son el digestivo, el urinario, el reproductor, el circulatorio o el respiratorio.

Si bien en nuestro organismo, la función principal de los tres tipos de musculatura es la misma es decir generar fuerza y contracción, existen diferencias sustanciales entre ellos que iremos abordando en el presente capítulo.

Además, comenzaremos con un enfoque general de los tipos de músculo, que irá ahondando aspectos celulares, intracelulares y moleculares implicados en la contracción muscular.

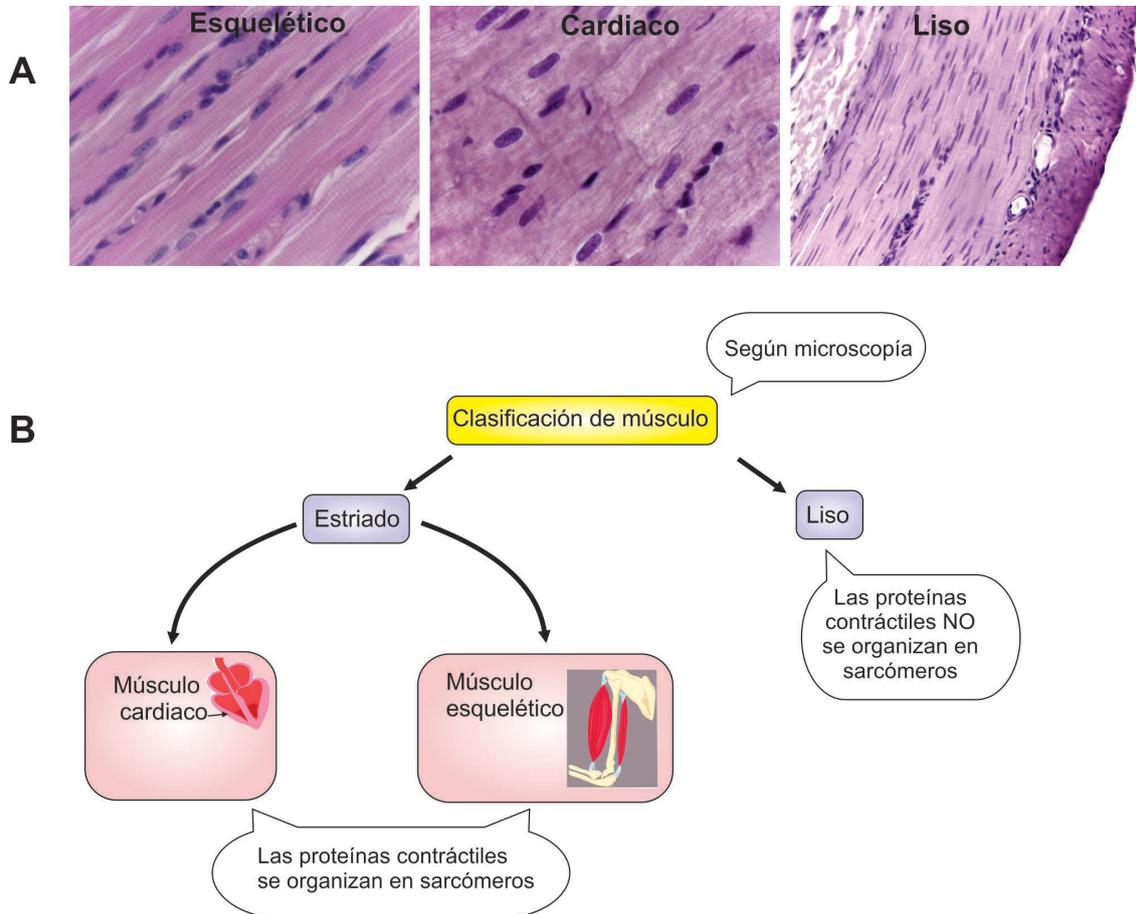
Clasificación

La clasificación basada en observaciones microscópicas distingue dos grandes categorías: músculo estriado y liso. Tal distinción se apoya en la presencia o ausencia de un bandeo o estriaciones en las células, que le dan el nombre de músculo estriado (si presenta las estriaciones) y músculo liso (si no las tiene). Además, dentro del llamado músculo estriado encontramos el músculo esquelético (encargado de los movimientos voluntarios de los miembros y el movimiento diafragmático) y el músculo cardíaco también denominado miocardio. Las unidades funcionales del músculo esquelético se denominan fibras musculares mientras que las células del músculo cardíaco y liso se denominan miocitos.

Es fundamental remarcar que la presencia de estas “estrías” dentro de las células musculares se debe al patrón de organización de las proteínas contráctiles (**Figura 6.1A**). El sarcómero, es la unidad funcional dentro de la célula muscular, ya que es responsable de su contracción. Otro aspecto a tener en cuenta es que si bien, tanto el músculo liso como el

estriado comparten las mismas proteínas contráctiles: haces finos de actina y haces gruesos de miosina, la forma de organización de éstas es diferente. En el músculo estriado dichas proteínas se organizan dentro del sarcómero, mientras que en el músculo liso no existe esta estructura. En la **Figura 6.1B** se resume la clasificación de músculo.

Figura 6.1. Clasificación de músculo



Nota. A. Cortes histológicos de músculo esquelético, cardíaco y liso de rata tal como se ve al microscopio óptico. Técnica hematoxilina 100X (Gentileza del Dr Héctor Herminio Del Zotto, Cátedra de Histología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata). B. Esquema simplificado de la clasificación según la microscopía electrónica de los músculos.

Músculo estriado

A continuación, trataremos de responder algunos interrogantes sobre las características que comparten el músculo cardíaco y el esquelético para luego desarrollar las diferencias entre ambos.

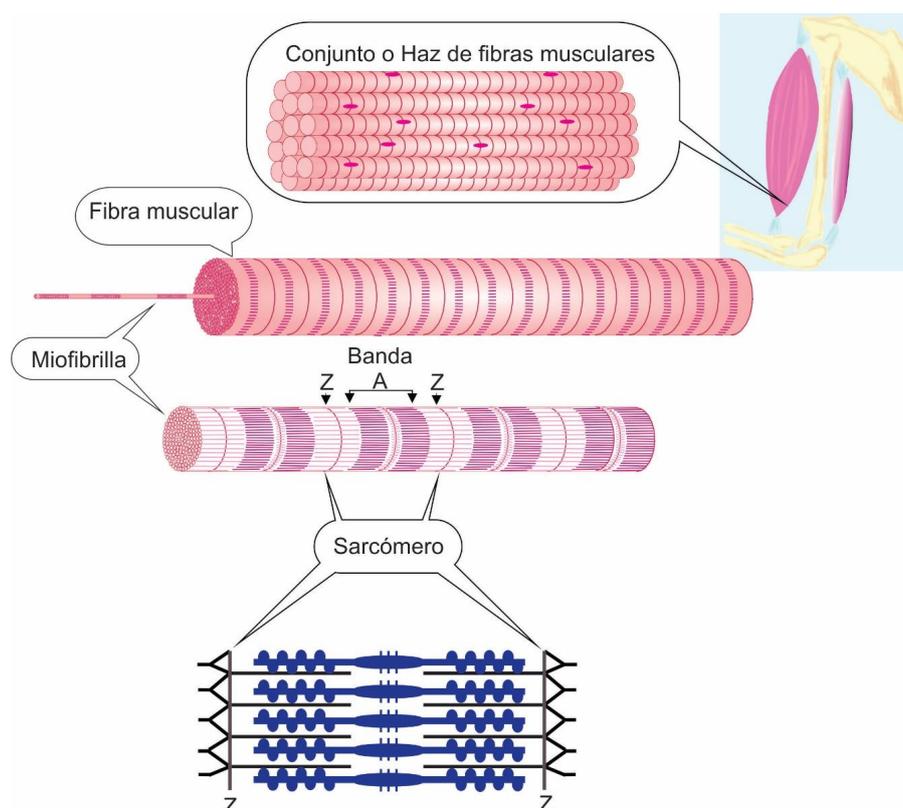
¿Cómo se organizan las proteínas contráctiles en los sarcómeros del músculo estriado?

Como ya dijimos, el sarcómero es la forma en la que se organizan las proteínas contráctiles en el músculo estriado, considerándose la unidad contráctil básica. Los sarcómeros se disponen con su eje longitudinal paralelo al eje longitudinal de la célula. Poseen dos límites en cada extremo

denominados *Disco Z* desde donde se anclan los **filamentos finos**, que se proyectan hacia el centro del sarcómero. Por su lado, los **filamentos gruesos** se disponen en el centro del sarcómero, en lo que se conoce como *banda A*. En la **Figura 6.2** se muestra de manera simplificada la estructura del músculo esquelético, compuesta por un conjunto de células (fibras musculares), formadas por sarcómeros, en los cuales se disponen los miofilamentos de actina y miosina.

Además de los filamentos de actina y los de miosina existen otras proteínas que forman la estructura del sarcómero, tales como la titina (siendo la proteína más grande conocida del cuerpo humano) y la nebulina que aportan sostén estructural al sarcómero, entre otras.

Figura 6.2. Composición del sarcómero



Nota. Esquema en donde se grafica la estructura del sarcómero (unidad funcional del músculo) dentro de la fibra muscular, la cual a la vez está formando parte del músculo. Z: disco Z.

¿Qué proteínas conforman los miofilamentos de los sarcómeros?

Filamentos Gruesos

La **miosina tipo II** es el principal componente de los filamentos gruesos. Es una proteína filamentosa que está compuesta por una *cadena pesada* y dos *cadena ligeras* (una denominada reguladora y la otra esencial). Al mismo tiempo, la cadena pesada posee varias regiones: una cabeza donde se encuentra un sitio de unión al ATP (que además posee actividad ATPasa) y el sitio de unión a la actina utilizado para la interacción con dicha proteína durante los ciclos de formación de puentes transversales. Las cadenas ligeras, son un

importante sitio de regulación en la interacción entre la actina y la miosina ya que están sometidas a fosforilaciones por parte de la quinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK), de especial relevancia en la contracción del músculo liso.

Filamentos finos

Se componen principalmente de una proteína filamentosa denominada **actina G**, que al polimerizarse forma largos filamentos conocidos como **actina F**. Cada molécula de actina posee un sitio de unión específico para la miosina II, y es justamente en esta región donde ambas proteínas interactúan en el momento de la contracción muscular.

Además de la actina, los filamentos finos cuentan con otras proteínas fundamentales en la regulación del proceso contráctil, que involucran a la tropomiosina y al complejo de la troponina. Cuando las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} son bajas, estas proteínas ocultan el sitio de unión específico para la miosina presente en la actina, evitando así su interacción. Las proteínas reguladoras son:

- **Tropomiosina:** Proteína filamentosa que se dispone a lo largo del filamento de actina ocluyendo su sitio específico de unión, y evitando así la interacción actina-miosina.

- **Complejo de la Troponina:** Es un trímero formado por tres subunidades, llamadas:

Troponina C: Posee sitios de unión para el ion Ca^{2+}

Troponina T: Se une a la tropomiosina, fijando de este modo todo el complejo de la troponina a dicha proteína

Troponina I: Se encarga de ocluir el sitio de unión para la miosina

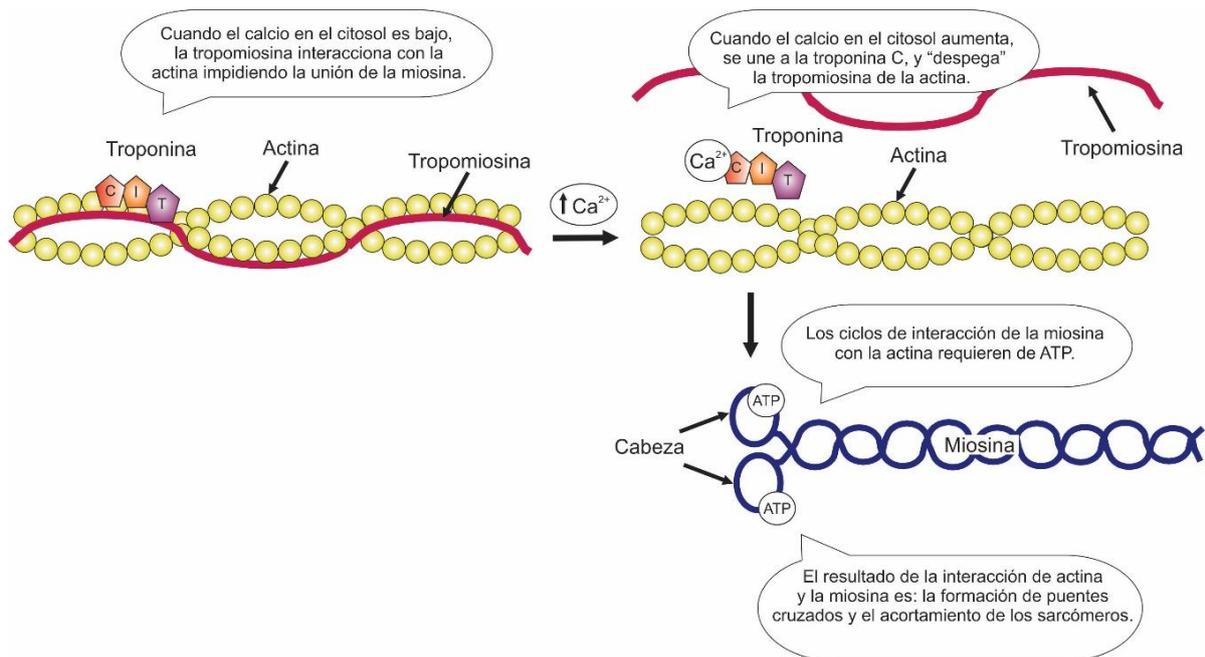
¿Cómo interaccionan los miofilamentos de actina y miosina en el proceso de contracción del músculo estriado?

El proceso de contracción muscular requiere la liberación de los sitios de unión para la miosina presentes en la actina, de manera que ambas proteínas puedan interactuar y generar la fuerza muscular deseada (o tensión muscular cuando se normaliza por el tamaño del músculo). A continuación, se explicarán secuencialmente los pasos que están relacionados con la liberación de los sitios de actina antes mencionados.

En primer lugar, el ion Ca^{2+} liberado desde el retículo sarcoplasmático (denominación que recibe el retículo endoplasmático liso en el tejido muscular) se une a la Troponina C, esto produce un cambio conformacional en este complejo proteico que “tracciona” la tropomiosina desplazándola, y dejando, de esta manera, los sitios activos de la actina al “descubierto”.

Una vez que se liberan las regiones de interacción, se produce la unión entre la actina y la cabeza de la miosina, conocida como puentes cruzados. Tras dicha unión, se genera la hidrólisis de la molécula de ATP unida a la miosina II, obteniendo la energía necesaria que permite el deslizamiento de los filamentos finos sobre los gruesos, y resultando en el acortamiento de los sarcómeros. En resumen, el resultado de la contracción muscular es entonces: la generación de fuerza, determinada por la formación de puentes cruzados entre la actina y la miosina, y el acortamiento sarcomérico, que se traduce en el acortamiento de la fibra muscular (**Figura 6.3**).

Figura 6.3. Interacción de las principales proteínas contráctiles en el músculo estriado



Nota. Esquema que grafica los pasos necesarios para la unión de la actina con la miosina (formación de los puentes cruzados). A la izquierda (cuando el Ca^{2+} intracelular es bajo) la tropomiosina impide la unión de la actina con la miosina. A la derecha (con el aumento del Ca^{2+} intracelular), el Ca^{2+} se une a la troponina C, se despega la tropomiosina y la actina forma los puentes cruzados con la miosina indispensables para producir la contracción.

Músculo estriado esquelético

¿Qué características tiene el músculo esquelético?

La musculatura esquelética se haya unida a los huesos y son los encargados de producir los movimientos voluntarios de los miembros, aunque también podemos encontrar músculo estriado esquelético en los esfínteres que controlan la liberación de las heces y de la orina, que se encuentran bajo el control consciente o voluntario.

La célula muscular esquelética es alargada y multinucleada, también se la denomina fibra muscular o miofibra. El conjunto de fibras musculares forma un fascículo muscular, al mismo tiempo varios fascículos musculares forman haces musculares que finalmente forman los músculos (bíceps, tríceps, cuádriceps, etc). El músculo estriado esquelético es multiunitario, es decir, cada fibra o célula muscular que conforma un músculo funciona en forma individual e independiente. Este hecho, es de particular importancia cuando se estudia la forma en que el músculo esquelético puede aumentar su fuerza de contracción (*ver más adelante en este capítulo*).

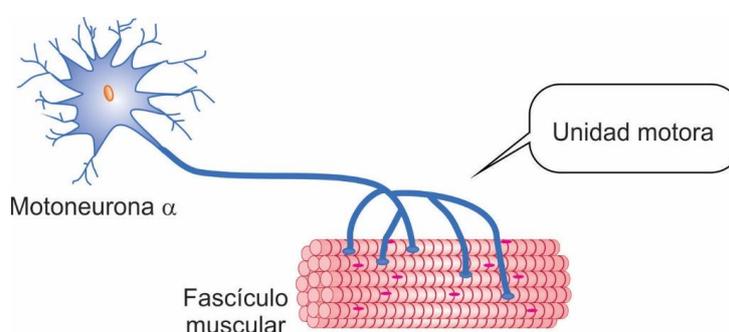
¿Qué se requiere para la contracción muscular?

Probablemente, ud haya escuchado que aquellas personas que han tenido daño en la médula espinal no puedan mover sus miembros inferiores y/o superiores (dependiendo de la lesión medular).

Una posible respuesta a esta situación es que la lesión haya dañado un nervio que inerva a los músculos esqueléticos de los miembros. Entonces en esta sección veremos que se requiere de un músculo y su inervación, y además veremos cómo se organizan histológicamente formando la unidad motora hasta la unión neuromuscular.

La inervación del músculo estriado esquelético está dada en su totalidad por el sistema nervioso somático, de índole voluntaria o consciente. Las motoneuronas que inervan las fibras musculares tienen su cuerpo o soma en el asta ventral de la médula espinal, y es desde allí donde parten sus axones. Al llegar a su destino los axones se dividen en terminaciones que inervan un conjunto de fibras musculares dentro de un mismo músculo. En la **Figura 6.4** se esquematiza una unidad motora, comprendida en: el cuerpo de la motoneurona, sus terminaciones nerviosas y el grupo de fibras musculares que inerva.

Figura 6.4. Unidad motora



Nota. Esquema de una unidad motora: el cuerpo neuronal (motoneurona alfa), terminales axónicas y fibras musculares a las que inervan.

¿Qué mensaje envían las motoneuronas para comunicarse con las fibras musculares?

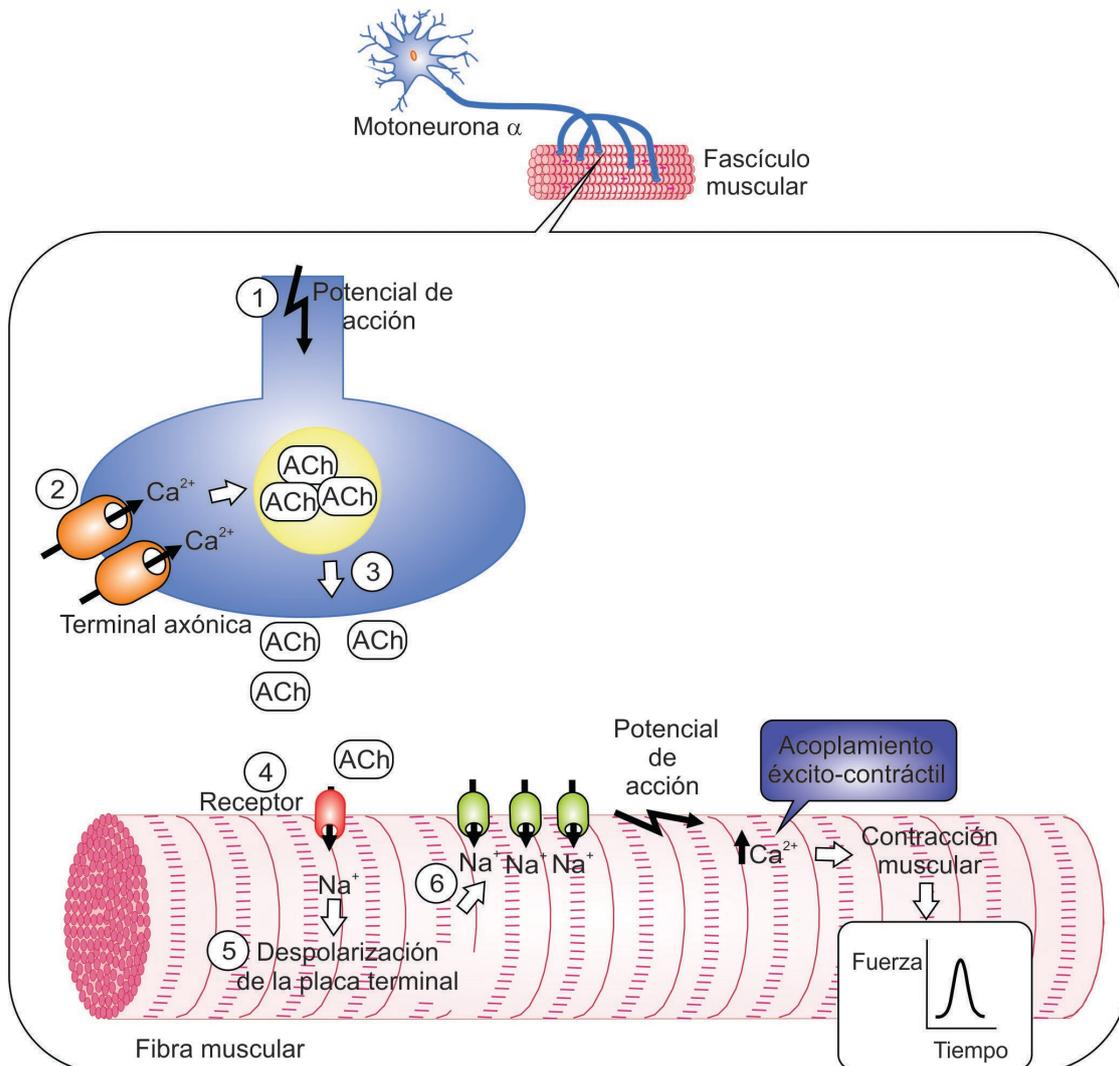
La comunicación entre la fibra nerviosa y la célula muscular es llevada a cabo mediante una sinapsis, que recibe el nombre de unión neuromuscular. Es importante resaltar que la unión neuromuscular es un tipo de sinapsis química. Es decir, interviene un neurotransmisor llamado **acetilcolina** (Ach). La Ach representa el "mensaje" que es sintetizado en el cuerpo de la motoneurona, transportado y secretado por exocitosis desde su axón, y que será recibido por la fibra muscular, gracias a la unión con sus receptores nicotínicos. Esta sinapsis química desencadenará los fenómenos fisiológicos que derivarán en la contracción del músculo (*ver acoplamiento excito-contráctil más adelante*). En la **Figura 6.5** se esquematiza la unión neuromuscular.

Entonces la unión neuromuscular está formada por la dilatación terminal del axón de la motoneurona (denominado también bulbo o botón terminal), la hendidura o espacio sináptico y un sitio específico de la membrana plasmática de la célula muscular, denominado valle sináptico que contiene los **receptores nicotínicos**, canales ionotrópicos activados por ligando (en este caso Ach). La unión de la Ach a los receptores nicotínicos permite la entrada de Na^+ a la célula muscular. Como fue explicado en el **Capítulo 4**, la entrada de Na^+ genera una

despolarización en la membrana plasmática. En ese caso, esta despolarización **local** genera un potencial electrotónico llamado *despolarización de placa motora* o terminal.

La despolarización local de la placa motora activa a los canales de Na^+ voltaje dependiente, localizados a lo largo de toda la membrana de la célula muscular, generando finalmente el potencial de acción (PA). En la siguiente sección se explicará con mayor detalle cómo se acopla este PA que se genera en la membrana plasmática (sarcolema) en la contracción muscular de la fibra muscular.

Figura 6.5. Unión neuromuscular



Nota. En la parte superior se esquematizan las fibras musculares inervadas por una motoneurona (unidad motora). En la parte inferior se muestra a mayor aumento la unión neuromuscular a nivel de la placa terminal, que comprende la terminal axónica (célula presináptica), el espacio sináptico y la membrana muscular postsináptica. Para mejor comprensión de la sinapsis química que ocurre en la unión neuromuscular se enumeran los pasos involucrados en este proceso. 1-Llegada del potencial de acción desde el cuerpo de la motoneurona, 2- la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, 3- la liberación de ACh mediante exocitosis hacia el espacio sináptico, 4- la ACh se une a su receptor nicotínico presente en el valle sináptico de la fibra muscular. 5- se abre este receptor (canal de Na^+) y entra el sodio que induce una despolarización de la placa terminal. 6-Esta despolarización induce la apertura de canales de sodio dependientes de voltaje ubicados en toda la membrana de la fibra, que desencadena el potencial de acción. Finalmente, la excitación en la membrana plasmática se acopla con la contracción muscular, mediante el aumento de Ca^{2+} (ver acoplamiento excito-contráctil).

¿Cómo se traduce el potencial de acción generado en la fibra muscular en la contracción de dicha fibra?

Las células musculares son un ejemplo de célula excitable. Es decir, que ante la llegada de un estímulo genera o responde produciendo un PA. Ahora bien, este PA es la respuesta inicial para “activar” a la célula, que en este caso terminará generando una contracción.

El conjunto de fenómenos que median los cambios eléctricos que ocurren en la membrana plasmática (producto del PA) y la respuesta mecánica (contracción) se conoce como **acoplamiento excito-contráctil (Figura 6.6)**. A fin de simplificar este proceso, será descripto mediante los siguientes pasos:

Paso 1: La despolarización de la membrana celular provocada por el PA generado previamente es “sensada” por los receptores de dihidropiridinas (DHP) ubicados a lo largo de los túbulos T (invaginaciones de la membrana plasmática de la célula muscular). Es relevante destacar que en el músculo estriado esquelético los receptores de DHP, se encuentran unidos físicamente con los receptores de rianodina (RyR), ubicados en la membrana plasmática del retículo endoplasmático liso (RS, principal reservorio de Ca^{2+} intracelular).

Paso 2: Una vez sensada la despolarización por los receptores de DHP se produce un cambio conformacional que “tracciona” del RyR, generando su apertura y la salida de los iones Ca^{2+} desde el RS hacia el citoplasma celular.

Paso 3: Los iones Ca^{2+} interactúan con la subunidad C de la troponina.

Paso 4: El complejo de la troponina sufre un cambio de conformación que desplaza a la tropomiosina de los sitios de interacción de la actina-miosina.

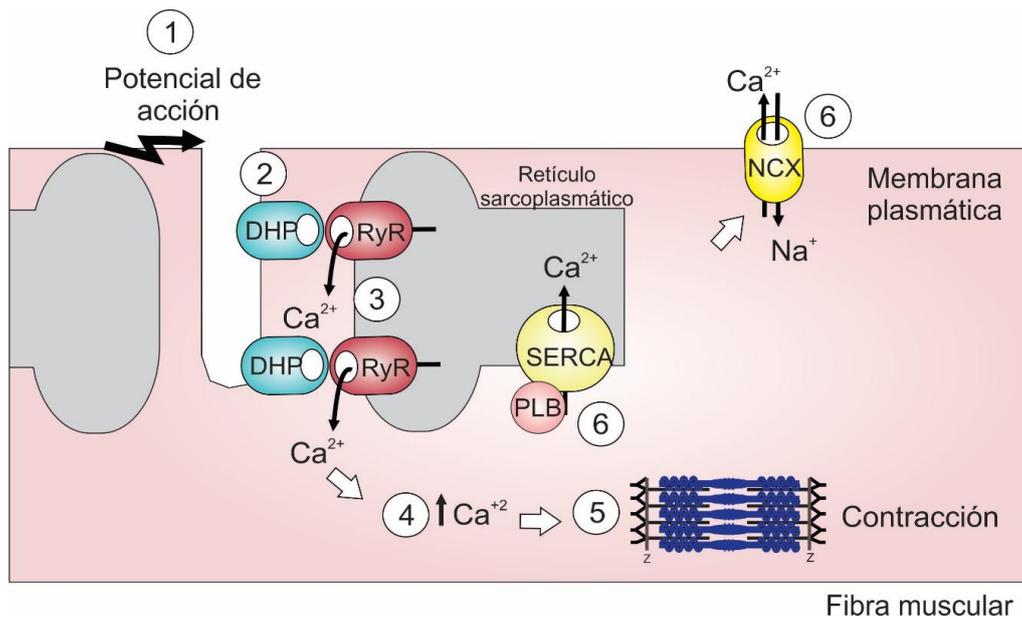
Paso 5: Interacción de la actina con la cabeza de miosina, ésta hidroliza moléculas de ATP y se produce la contracción.

Nótese que los pasos 3 a 5 son los mismos ya desarrollados cuando hablamos de acortamiento celular.

Paso 6: Para producir la relajación de la fibra muscular se debe “recapturar” el Ca^{2+} liberado desde el retículo endoplasmático liso, para eso existe una bomba de Ca^{2+} denominada SERCA que, utilizando la energía proveniente de la hidrólisis del ATP transporta el Ca^{2+} nuevamente hacia el interior del retículo endoplasmático liso.

Paso 7: La troponina y la tropomiosina vuelven a ocluir los sitios de interacción entre la actina y la miosina, el músculo se relaja.

Figura 6.6. Acoplamiento excito contráctil



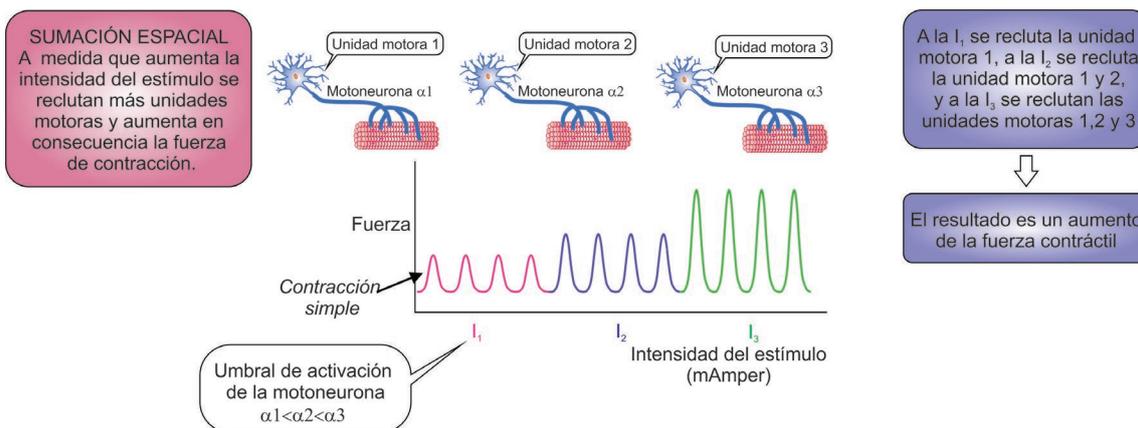
Nota. Brevemente los pasos involucrados en el acoplamiento excito-contráctil son: 1) El potencial de acción que se propaga por la membrana plasmática es sentido por los receptores de dihidropiridina (DHP), acoplados físicamente a los canales de rianodina (RyR) del retículo sarcoplasmático (2). Esto genera un cambio conformacional que abre los RyR, conduciendo a la salida de calcio desde el retículo sarcoplasmático (3). El aumento del calcio citoplasmático (4) permite desplazar la tropomiosina de la actina, a fin de permitir la formación de puentes cruzados entre la actina y la miosina (5). Durante la relajación (6) el calcio citoplasmático disminuye debido a que es reingresado al retículo a través de la bomba de calcio (SERCA) y en menor medida es extruido a través del intercambiador sodio calcio (NCX) del sarcolema.

¿Cómo puede aumentar la fuerza de contracción el músculo esquelético?

De manera muy sencilla, podríamos decir que hay dos maneras para aumentar la fuerza de contracción muscular. La primera es aumentando la intensidad del estímulo nervioso y otra aumenta la frecuencia de estímulos nerviosos que le llegan a la fibra muscular. Para entender ambos mecanismos es indispensable que previamente se hayan comprendido los conceptos desarrollados hasta el momento en el presente capítulo.

El aumento de la fuerza de contracción gracias al aumento de la intensidad del estímulo nervioso sólo es posible debido a la característica multiunitaria del músculo esquelético. Al ser fibras independientes, uno puede aumentar la intensidad del estímulo nervioso que le llega, y con eso “activar” secuencialmente más fibras musculares (pertenecientes a un mismo músculo). Así, cuantas más fibras musculares dentro de un músculo haya activadas, mayor será la fuerza de contracción que ese músculo pueda ejercer. Este fenómeno se lo conoce como *sumación espacial* (Figura 6.7).

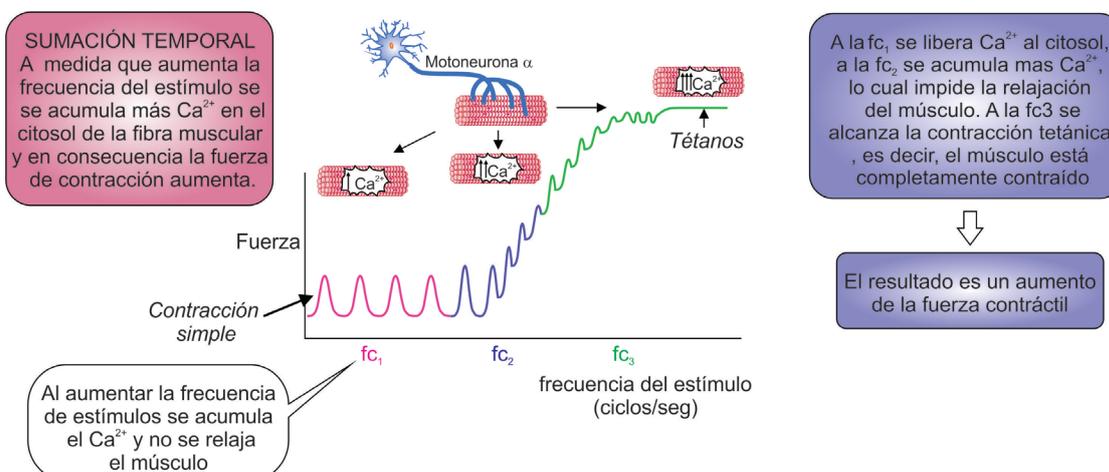
Figura 6.7. Sumación espacial



Nota. Gráfico que relaciona la fuerza muscular (eje "y") en función de la intensidad del estímulo nervioso (eje "x"). Como se puede observar, a mayor intensidad ($I_3 > I_2 > I_1$), la fuerza aumenta. Esto se da por mayor reclutamiento de unidades motoras.

Por otro lado, el segundo mecanismo, caracterizado por aumentar la frecuencia de los estímulos nerviosos sólo es posible gracias a que la duración del PA de la fibra muscular es muy corta (menos de 10 msec), mientras que la contracción de la fibra muscular consecuente de dicho PA se extiende por mucho más tiempo. Como fue visto en el *Capítulo 4*, los PA tienen períodos refractarios (momentos en los cuales no pueden generarse nuevos PA), pero en este caso, al ser tan cortos los PA, también los son esos períodos, y mientras la fibra muscular aún está en proceso de contracción, puede recibir nuevos PA, sumando más Ca^{2+} al que aún estaba en el citosol de la contracción anterior, y así generar más fuerza. Si se aumenta progresivamente la frecuencia de estimulación, se llegará a un momento en el cual no se puedan individualizar las contracciones simples (gráficamente se verá como una meseta), y donde la fuerza muscular alcanzada será la máxima. Este tipo de contracción, en donde no hay relajación se conoce como tétanos. El tétanos es el estado de máxima contracción que puede alcanzar el músculo. (Figura 6.8).

Figura 6.8. Sumación temporal

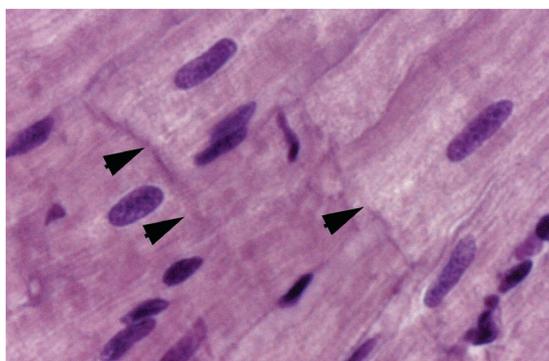


Nota. Gráfico que relaciona la fuerza muscular (eje "y") con la frecuencia de estímulos nerviosos ($fc_3 > fc_2 > fc_1$). Como se puede observar, a mayor frecuencia, mayor es la fuerza generada por el músculo hasta llegar al tétanos (momento en donde se logra la mayor fuerza muscular, y gráficamente no se pueden individualizar las contracciones individuales).

Músculo estriado cardíaco

A pesar de compartir características moleculares con la musculatura estriada esquelética, el músculo cardíaco (también denominado miocardio) posee algunas particularidades que debemos remarcar. Las células del miocardio (miocitos) están conectadas entre sí tanto de manera mecánica como eléctrica. Esto se debe a que las células poseen interconexiones mediante estructuras denominadas **discos intercalares**, en este sector las membranas de los miocitos adyacentes se encuentran acopladas mediante dos tipos de uniones, los **desmosomas** que les brindan conexión mecánica y las **uniones en hendidura** que les otorgan conexión eléctrica al permitir el pasaje de corrientes iónicas entre células adyacentes, y de esta manera la propagación de los PA se logra de manera eficiente. Es por esto que el músculo cardíaco se comporta como un *sincitio* mecánico y eléctrico, (músculo unitario) donde todas las células actúan coordinadamente gracias a estas conexiones. En la **Figura 6.9** se muestran los discos intercalares.

Figura 6.9. *Discos intercalares*



Nota. Sección de músculo cardíaco rata tal como se ve al microscopio óptico. Las flechas indican los discos intercalares entre los cardiomiocitos. Técnica hematoxilina 100X (Gentileza del Dr Héctor Herminio Del Zotto, Cátedra de Histología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata).

Otra particularidad para remarcar es la inervación del miocardio ya que, a diferencia del músculo estriado esquelético, la inervación recibida es del sistema nervioso autónomo (con sus ramas simpática y parasimpática). Una particularidad del corazón es la presencia de no solo esta inervación extrínseca, sino que además posee un grupo de células especializadas con la propiedad de ser automáticas, es decir, generar ellas mismas un PA. Estas células, que conforman el sistema cardionector, permiten que el corazón siga latiendo, aún sin recibir inervación extrínseca. Como será desarrollado en detalle en el *Capítulo 9*, la inervación autonómica regula tanto la frecuencia cardíaca actuando en las células automáticas, como la contractilidad, actuando sobre los miocitos.

Por otra parte, el acoplamiento excitación-contracción es diferente, ya que en el músculo cardíaco los receptores de DHP no se encuentran acoplados físicamente con los receptores de rianodina. En su lugar, los receptores de DHP (que son canales de calcio) se abren por la despolarización generada por el PA y el ingreso de Ca^{2+} por los mismos ("chispas de calcio"), evento necesario para inducir la apertura de los receptores de rianodina y la posterior liberación

de Ca^{2+} desde el retículo endoplasmático, fenómeno que se denomina **liberación de calcio inducida por calcio**. Este tema será desarrollado en profundidad en el *Capítulo 9*.

Músculo liso

Estructura

Las células musculares lisas, carecen del bandeo característico de la musculatura estriada, debido a que no poseen sarcómeros sino que las proteínas contráctiles tienen una disposición intracelular particular. La actina y la miosina están dispuestos en haces largos que se extienden diagonalmente alrededor de la periferia celular formando una red alrededor del núcleo central. La disposición oblicua de los elementos contráctiles hace que las fibras se tornen globulares cuando se contraen en lugar de acortarse. Los filamentos de actina se unen a los cuerpos densos de proteínas en el citoplasma, similares a los discos Z del músculo estriado.

La actina se desliza a lo largo de los filamentos de miosina. Las proteínas de la musculatura lisa son aquellas que se describen a continuación.

- **Filamentos delgados.** Formados por actina, tropomiosina y dos proteínas específicas de la musculatura lisa, la caldesmona y la calponina ambas actúan inhibiendo el sitio de unión para la miosina. Cabe destacar que no existe el complejo de la troponina en el músculo liso.

- **Filamentos gruesos.** Formados por la miosina (similar a la que se encuentra en el músculo estriado) posee dos cadenas pesadas y cuatro cadenas ligeras, éstas últimas indispensables para la regulación de la contracción.

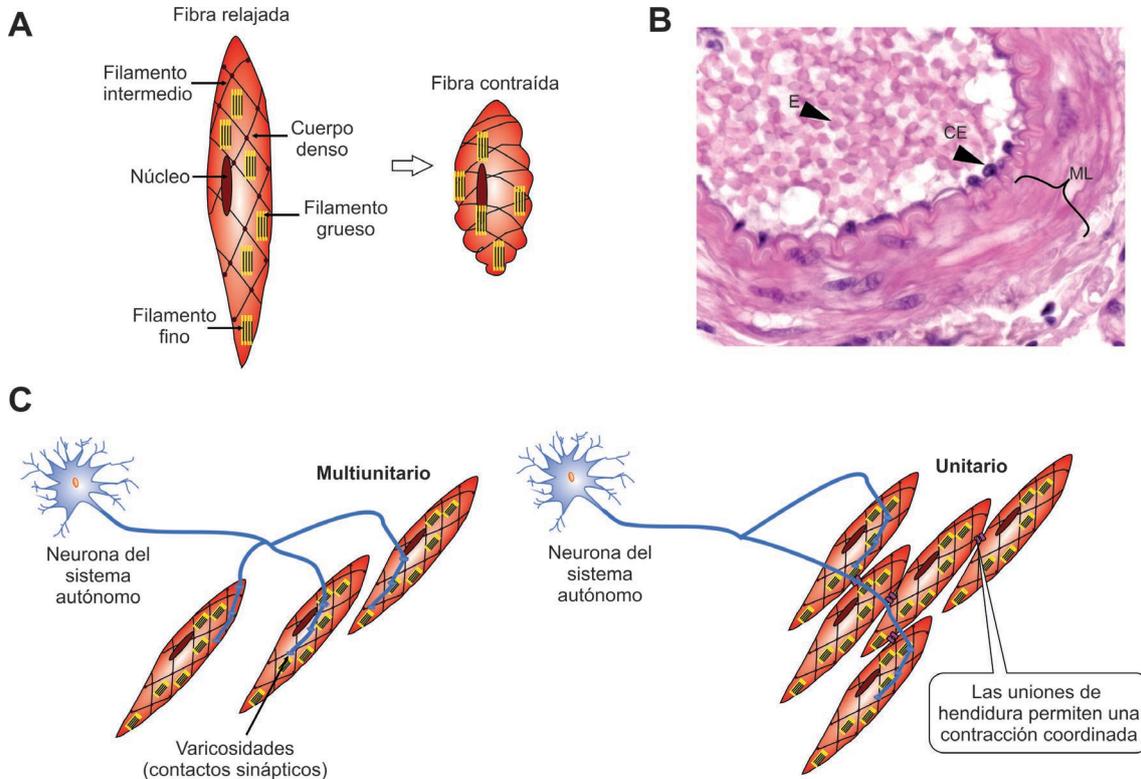
- **Calmodulina.** Es una proteína fijadora de Ca^{2+} , la cual al fijar este ión, se une y activa a la quinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK).

- **Quinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK).** Es una enzima, se activa gracias al complejo Ca^{2+} -calmodulina y una vez activada, fosforila a la cadena ligera de la miosina para iniciar el ciclo de contracción.

Como ocurre en el músculo cardíaco, las células del músculo liso están conectadas a través de uniones en hendidura, con lo cual los PA se propagan rápidamente entre células vecinas permitiendo así una respuesta coordinada. Esta característica no es compartida por la totalidad de la musculatura lisa del organismo, de esta manera podemos caracterizar el músculo liso multiunitario en el cual las conexiones en hendidura entre las células son escasas, y cada célula recibe aferencias sinápticas. Gracias a esto cada célula puede comportarse de manera "individual" y de esta manera realizar un control fino de los movimientos, son ejemplos el músculo del iris y del cuerpo ciliar del ojo o los músculos piloerectores de la piel. Por otra parte, el músculo liso unitario es aquel donde abundan las conexiones en hendidura entre las células, con lo cual logran contracciones coordinadas, funcionando como un sincitio, ejemplos de este

tipo de músculo lo encontramos en interior de las paredes de las vísceras huecas del sistema gastrointestinal, urinario, genital y en los vasos sanguíneos (**Figura 6.10**).

Figura 6.10. Músculo liso



Nota. A. Disposición de los miofilamentos en la célula muscular lisa (sin formar sarcómeros), cuando está relajada o contraída. B. Sección de una arteria. Técnica de hematoxilina 100X. ML: músculo liso, CE: célula endotelial, E: eritrocito en la luz de la arteria (Gentileza del Dr Héctor Herminio Del Zotto, Cátedra de Histología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata). C. El músculo liso puede ser multiunitario o unitario.

¿Cómo es el mecanismo de acoplamiento excito-contráctil en el músculo liso?

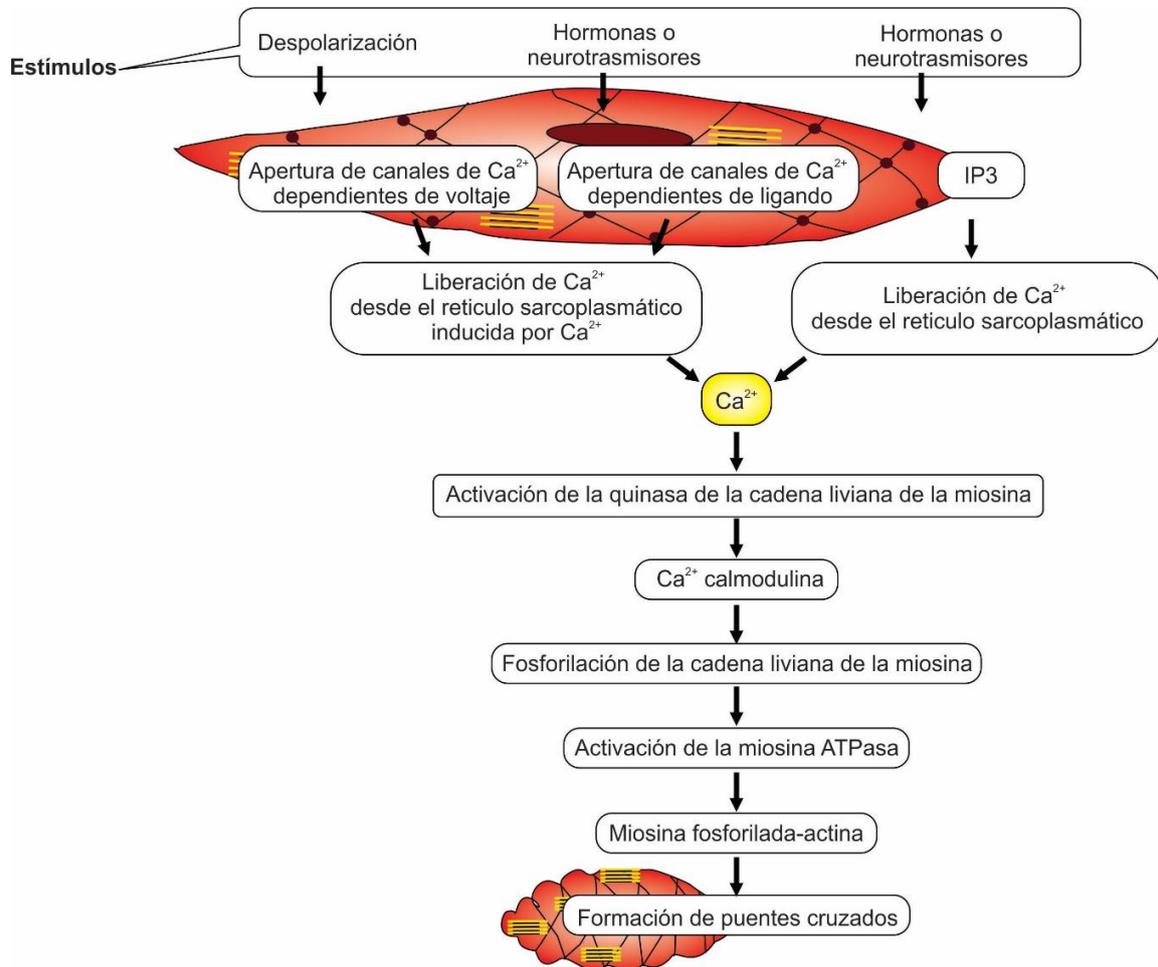
El proceso de contracción en el músculo liso se inicia, como en el resto de la musculatura por el ascenso abrupto de las concentraciones de Ca^{2+} en el interior celular, los pasos para la contracción son los siguientes:

- **Paso 1:** Aumento de la concentración de Ca^{2+} en el interior celular.
- **Paso 2:** El ion Ca^{2+} se une a la calmodulina, formando el complejo Ca^{2+} -Calmodulina
- **Paso 3:** Este complejo activa a la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK)
- **Paso 4:** La MLCK fosforila a la cadena ligera de la miosina
- **Paso 5:** La miosina fosforilada forma puentes cruzados con la actina
- **Paso 6:** Se genera la contracción
- **Paso 7:** Para la relajación no basta con la disminución de la concentración de Ca^{2+}

intracelular, sino que se debe desfosforilar la cadena ligera de la miosina, esto se logra gracias a la **fosfatasa de la cadena ligera de la miosina**, al quitar el grupo fosfato añadido por la MLCK logra la relajación del músculo.

En la **Figura 6.10** se muestran los pasos que conducen a la contracción de la célula de músculo liso.

Figura 6.10. Contracción del músculo liso



Nota. En el esquema se muestran los estímulos que conducen al aumento del Ca^{2+} intracelular y la activación de las proteínas involucradas en la formación de los puentes cruzados.

¿Cómo se aumenta la contracción del músculo liso?

Los estímulos que logran un aumento de la concentración de Ca^{2+} dentro de la célula de músculo liso son variados, se incluyen los siguientes:

- **Estímulos mecánicos.** El estiramiento pasivo de los vasos sanguíneos, activa receptores mecanosensibles que permiten el ingreso de Ca^{2+} .

- **Estímulos nerviosos.** A nivel del músculo liso vascular el sistema nervioso simpático a través del neurotransmisor noradrenalina (NA) genera vasoconstricción. Cuando la NA se une a un tipo de receptor (receptor alfa 1) acoplado a proteína Gq, se genera el aumento de Ca^{2+} intracelular. Por otro lado, ahora el sistema nervioso parasimpático, a través de la acetilcolina (ACh) genera la contracción de las células musculares lisas presentes en las paredes del tubo digestivo.

- **Estímulos químicos.** Se incluyen en este tipo de estímulos los mediados por la angiotensina II, la vasopresina, el tromboxano A2 entre otros, que también terminan generando aumento de las concentraciones de Ca^{2+} intracelular. El potente efecto vasoconstrictor de la Angiotensina II será visto en detalle cuando se estudie la regulación de la presión arterial y el volumen del líquido extracelular. La vasopresina (u hormona antidiurética) ejerce vasoconstricción cuando se une a receptores acoplados a proteína Gq, y reabsorción de agua a nivel renal (por eso también se llama antidiurética) uniéndose a receptores acoplados a proteína Gs en las células tubulares. Por último, el tromboxano A2 es fundamental durante el mecanismo de hemostasia, generando la vasoconstricción local.

¿Qué inhibe la contracción del músculo liso?

Como puede deducirse, cualquier estímulo que disminuya el Ca^{2+} intracelular y/o hiperpolarice la membrana plasmática generará una inhibición en la célula muscular lisa. Dos lugares típicos en donde se pueden ver el efecto relajante generado por el sistema nervioso simpático son el músculo liso bronquial y el músculo liso de la vasculatura. Es importante hacer notar que el sistema simpático puede contraer o relajar el músculo liso vascular, dependiendo sus receptores celulares. En este caso (y también a nivel del músculo liso bronquial), el receptor al cual se une la NA para generar dilatación es el receptor beta, el cual lo que genera es la activación de la **fosfatasa de la cadena ligera de la miosina**, mencionada previamente.

Una molécula vasodilatadora de gran importancia a nivel de los vasos sanguíneos es el óxido nítrico (NO). Este mecanismo es muy interesante debido a que implica la comunicación parácrina entre la célula endotelial y la célula muscular lisa. Por estímulo de Ach, la célula endotelial produce y libera NO, el cual difunde y genera, por apertura de canales de K^+ he hiperpolarización de la membrana celular, la relajación de la célula y consecuente vasodilatación.

A continuación, a modo de resumen del capítulo se muestra una tabla comparativa de las características más relevantes de los tres tipos de músculo (**Tabla 6.1**).

Tabla 6.1. Resumen de las características más importantes de los 3 tipos musculares

Músculo	Esquelético	Cardiaco	Liso
Estructura bajo el microscopio	Estriado	Estriado	Liso
Disposición de las fibras contráctiles	Sarcómeros	Sarcómeros	Oblícua
Proteínas contráctiles	Actina, miosina, tropomiosina, troponina.	Actina, miosina, tropomiosina, troponina.	Actina, miosina, Calmodulina.
Control Nervioso	Sistema nervioso somático (control voluntario)	Sistema nervioso autónomo (control involuntario)	Sistema nervioso autónomo (control involuntario)
Iniciación de la contracción	Ach liberada por la motoneurona	Estímulo eléctrico originado por células marcapasos	Estímulo eléctrico originado por células marcapasos, hormonas y estímulo mecánico
Aumento del Ca²⁺ intracelular	Liberación de Ca ²⁺ del retículo sarcoplasmático	Liberación de Ca ²⁺ del retículo sarcoplasmático inducida por Ca ²⁺ desde extracelular	Liberación de Ca ²⁺ del retículo sarcoplasmático y/o inducida por Ca ²⁺ desde extracelular

El estudiante puede encontrar material audiovisual en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/129258> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología Agustina Silvestri.

Referencias

- Boron, W y Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.
- Cingolani, HE, Houssay, AA (2014). *Fisiología Humana de Houssay*. Argentina: Ateneo.
- Costanzo, LS. (2011). *Fisiología*. España: Elseiver.
- Guyton, AC y Hall, JE. (2016). *Fisiología Médica*. España: Elseiver.
- Ross, MH, Wojciech P. (2020). *Ross Histología: Texto y atlas, correlación con biología molecular y celular*. España: Wolters Kluwer.

CAPÍTULO 7

Generalidades del sistema nervioso

Verónica Celeste De Giusti

En el presente capítulo abordaremos las generalidades del sistema nervioso (SN). Describiremos y analizaremos a las neuronas, como la unidad funcional del SN, para adentrarnos luego en las funciones del mismo.

Los millones de neuronas no funcionan de manera individual, sino que están formando intrincados circuitos conocidos como redes neuronales. Estos circuitos se desarrollan fundamentalmente durante los primeros años de vida, y cuantas más sinapsis y relaciones se generan, más compleja será la función. Estamos hablando de funciones complejas como el pensamiento, la memoria o el lenguaje.

El SN, es junto con el sistema endócrino, el encargado de mantener la homeostasis del organismo. Controlando, a través de receptores, las variables del medio interno y externo, y generando respuestas. A diferencia del sistema endócrino, que solo puede responder a variables internas, el SN también responde a variables del medio ambiente, como puede ser la temperatura ambiente.

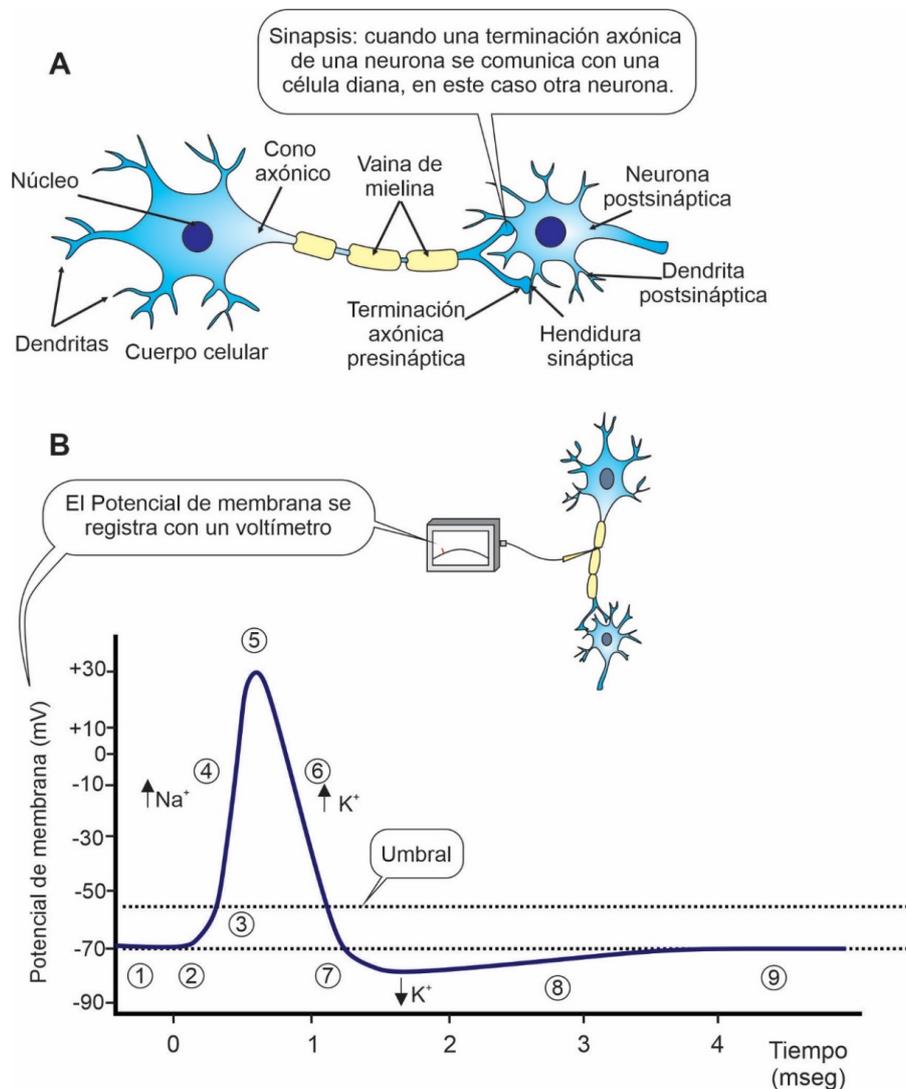
Tenemos que pensar que el SN controla y orquesta respuestas tan variadas que van desde un simple reflejo (el clásico reflejo rotuliano al golpear el tendón de la rodilla o la dilatación de la pupila en ambientes oscuros) hasta una compleja respuesta motora basada en la experiencia, en el aprendizaje y en la memoria emotiva que dicha acción genera.

¿Qué son las neuronas?

Las neuronas son, junto con las células musculares, células excitables, es decir aquellas células que pueden responder a un estímulo generando un potencial de acción (PA). Como vimos en el *Capítulo 4*, un PA es un cambio brusco y transitorio del potencial de membrana en reposo de una célula. En el caso del PA de las neuronas dura aproximadamente 1 a 2 milisegundos, y presenta las dos fases características de un PA: la fase 0 o de despolarización, durante la cual ingresa Na^+ a través de canales de Na^+ voltaje y tiempo dependiente; seguida de una fase de repolarización en la cual sale K^+ a través de canales selectivos para dicho ion. Es importante recordar que los canales lo único que hacen es “abrir las puertas” para que los iones puedan atravesar la membrana celular, pero el movimiento de ellos a través de la membrana celular es a favor de su gradiente electroquímico. Como también fue explicado en el *Capítulo 4*, para que se genere un PA se debe superar el umbral. Es decir, estímulos cada vez más intensos despolarizan la membrana celular, acercándola al umbral; y una vez superado este valor, el PA tendrá una amplitud similar independiente del estímulo.

mulo. Este fenómeno es conocido como “*fenómeno del todo o nada*”. Con fines didácticos para comprender el fenómeno de todo o nada imaginemos que la neurona tiene 100 canales de sodio que se necesitan abiertos para llegar al umbral y generar un PA. El umbral es la mínima intensidad del estímulo que se necesita para abrir estos 100 canales, que en nuestro ejemplo suponemos que es 1 miliamper. Si el estímulo es subumbral (menor de 1 miliamper) se abren menos de los 100 canales, se despolariza la neurona sin llegar al umbral, y consecuentemente “Nada”, no se genera el PA. Si el estímulo es superior a 1 mililamper, por ejemplo 3, 5 o 10 miliamper, los 100 canales se abrieron porque el umbral estaba en 1miliamper y se produce “Todo”, es decir, se genera un PA. En la **Figura 7.1A** se esquematiza un PA de una célula nerviosa. La **Figura 7.1B** nos recuerda las partes de una neurona, con un soma o cuerpo y varias prolongaciones: las dendritas, que son las estructuras por donde la neurona recibe la información (de otra neurona) y el axón, generalmente único, por donde la neurona emite la respuesta (a otra neurona o a otro tipo celular).

Figura 7.1. Neurona: partes y potencial de acción

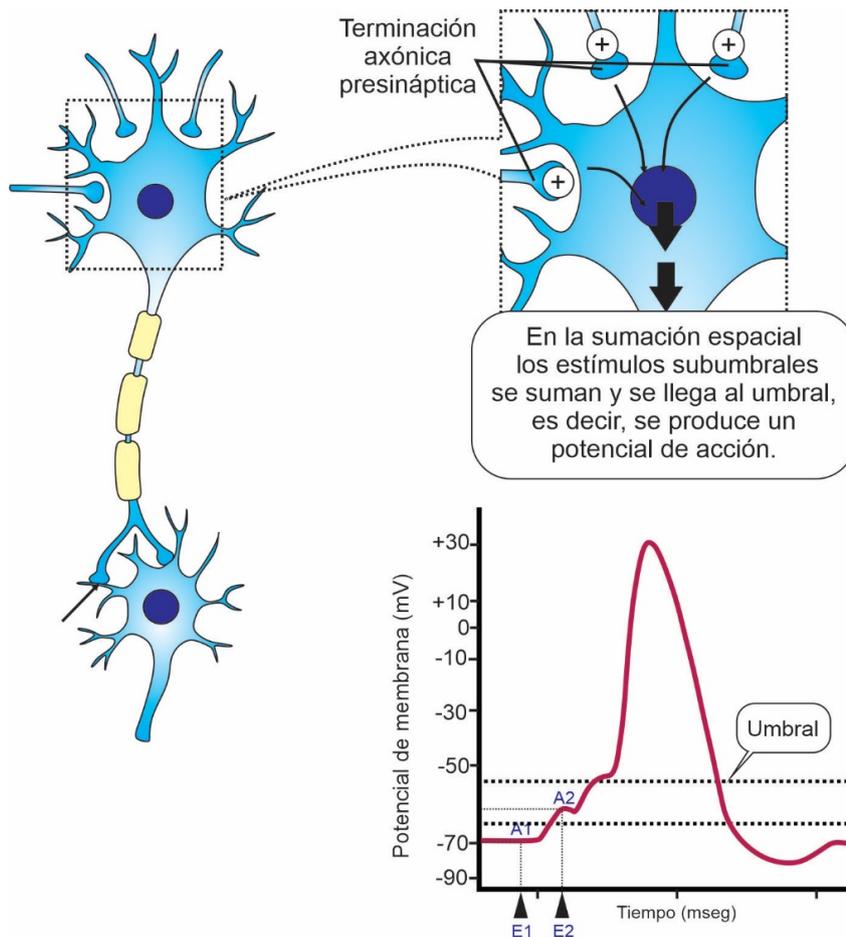


Nota. A: partes de una neurona típica haciendo una sinapsis con el cuerpo de otra neurona. B: fases de un potencial de acción (PA). 1- potencial de membrana en reposo; 2- aplicación de un estímulo; 3- despolarización que alcanza el valor umbral; 4- fase 0 o de despolarización por activación de canales de Na⁺ voltaje-dependientes; 5- pico del PA; 6- fase 3 o de repolarización por apertura de canales de K⁺ voltaje-dependiente; 7- leve hiperpolarización y vuelta al potencial de membrana en reposo.

¿Cómo se comunican las neuronas entre sí?

La comunicación entre dos células nerviosas, o entre una célula nerviosa y su célula diana excitable se denomina sinapsis. Una sinapsis tiene entonces dos células involucradas: una presináptica y otra postsináptica separadas por un espacio sináptico. Las sinapsis se clasifican como eléctricas (SE) o químicas (SQ) dependiendo del tipo de señal que se transmite desde la célula presináptica hacia la postsináptica. Como dice la palabra, en las primeras se comunican mediante PA, es decir, electricidad, generando cambios de voltaje en las membranas celulares. Por el contrario, las sinapsis químicas están mediadas por un neurotransmisor (NT). Algunos neurotransmisores son, como vamos a ver en la sección del sistema nervioso autónomo, la acetilcolina y la noradrenalina; también el glutamato, la serotonina, como NT excitatorios. Mientras que el GABA y la glicina son típicos NT inhibidores. *¿Qué quiere decir que sean NT excitadores o inhibidores?* Como estamos hablando de células excitables, podemos decir que un NT excitatorio es aquel que genera una despolarización en la membrana de la célula postsináptica que la acerca al umbral para así poder desencadenar un PA. Esto se llama *potencial postsináptico excitatorio* (PEP). Por el contrario, un NT inhibitorio es aquel que genera una hiperpolarización, alejando a la célula postsináptica del valor umbral, es decir genera un *potencial postsináptico inhibitorio* (PIP). Si dos o más neuronas presinápticas convergen, generando cada una su PEP, en las dendritas o cuerpo de la célula postsináptica sumarán sus efectos llegando a desencadenar un potencial supraumbral en la zona gatillo que permitirá desencadenar un potencial de acción (PA). Este fenómeno se conoce como *sumación espacial*. La *sumación temporal* ocurre cuando dos potenciales locales provenientes de la misma célula presináptica se producen muy cercanos en el tiempo en la zona gatillo. De esta manera se el segundo se monta sobre el primero, y también pueden ser capaces de superar el umbral y generar PA. Ambos fenómenos se esquematizan en la **Figura 7.2**.

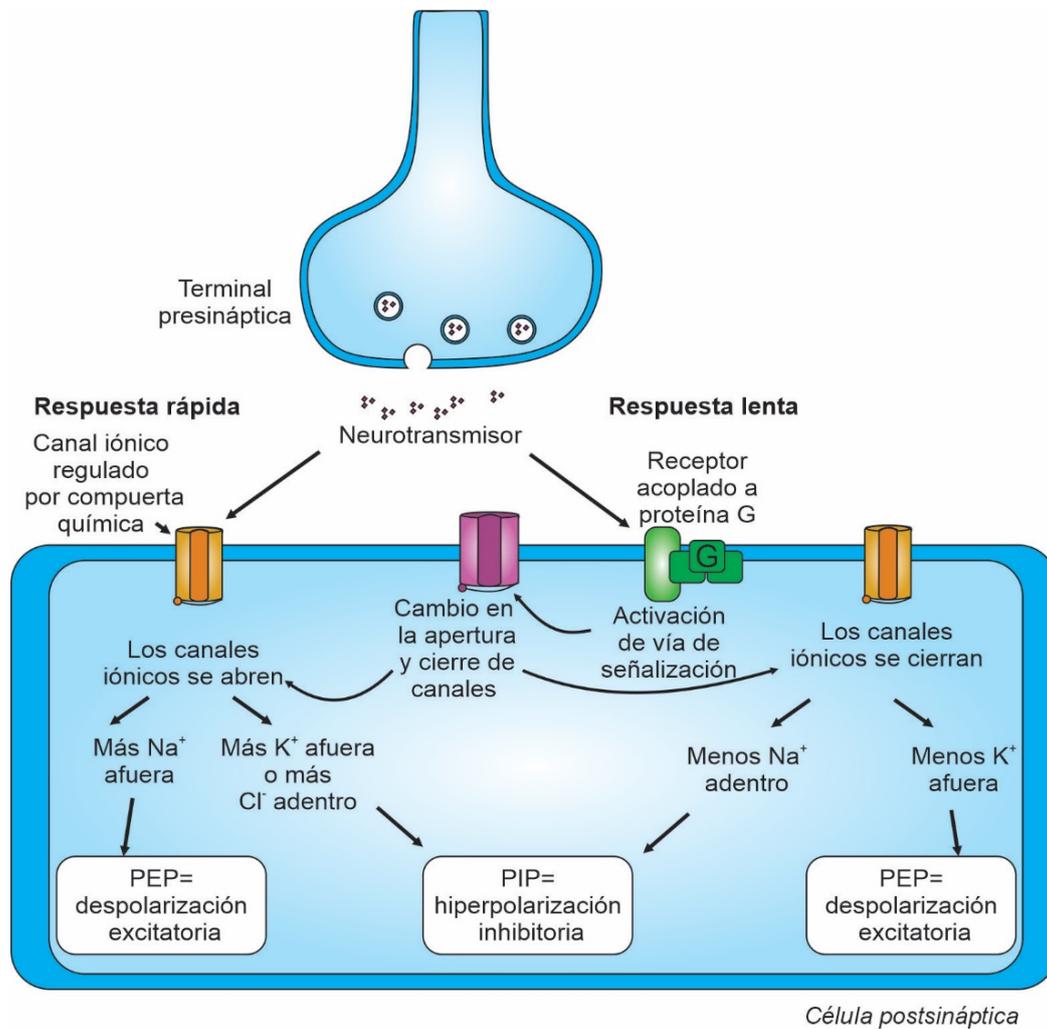
Figura 7.2. Sumación espacial y sumación temporal



Nota. Arriba: sumación espacial, donde diferentes estímulos provenientes de varias neuronas presinápticas se suman para generar un PA en la célula postsináptica. Abajo: varios estímulos (E1, E2) originados en la misma célula presináptica sobre en la zona gatillo de la célula postsináptica generan despolarizaciones (A1, A2) que son subumbrales, pero cuando se van sumando en la célula postsináptica logran superar el umbral y generar un PA.

Volviendo a los tipos de sinapsis, existen algunas diferencias típicas ellas. Una de ellas es la velocidad de la transmisión. Claramente las SE son mucho más rápidas que las SQ. Otra diferencia es la direccionalidad. Es decir, la SE es bidireccional; mientras que la SQ es unidireccional (sólo puede sintetizar y liberar el NT la célula presináptica). El NT liberado por la célula presináptica encontrará su receptor en la célula postsináptica. Como veremos más adelante, en el apartado de sistema autónomo, los receptores pueden ser canales (ionotrópicos), que se abren o cierran determinando el flujo de diferentes iones, o pueden ser receptores metabotrópicos; los cuales desencadenan una vía de señalización intracelular. Intuitivamente se puede entender la razón por la cual las respuestas de las células postsinápticas puede ser rápidas (si son mediadas por receptores ionotrópicos) o lentas (si son mediadas por receptores metabotrópicos). En la **Figura 7.3** se esquematizan ambos tipos de receptores y sus respuestas.

Figura 7.3. Respuestas rápidas y lentas



Nota. Hacia la izquierda respuestas postsinápticas por apertura o cierre de canales. A la derecha respuestas lentas que implican activación de cascadas de señalización intracelular, que luego terminarán con la apertura o cierre de canales.

El espacio sináptico es casi inexistente en las SE, en las cuales las células están pegadas; mientras que en las SQ existe una separación entre ambas células, en donde incluso puede haber enzimas que regulen la concentración del NT (como ocurre en la sinapsis neuromuscular con la acetilcolinesterasa, ver *Capítulo 6*). Esto último nos da pie para describir la última diferencia entre las SE y las SQ, que es la posibilidad de regulación. Al tener tantos pasos (entre la síntesis del NT, hasta su unión al recetor de la célula postsináptica y la respuesta final de esta), las SQ pueden ser mucho más reguladas que las SE.

¿Cómo se organiza el sistema nervioso?

Desde el punto de vista anatómico, ya habrán estudiado que podemos hablar de un SN central y un SN periférico. El primero incluye el encéfalo, el tronco encefálico (mesencéfalo, protuberancia y bulbo) y la médula espinal; mientras que el periférico incluye los ganglios y los ner-

vios (motores y sensitivos). Es decir, el SN central está comprendido y protegido dentro de estructuras óseas, mientras que el periférico está por fuera.

Desde el punto de vista funcional, podemos hablar de un sistema *sensitivo*, *motor* y de *asociación*. El SN sensitivo también es conocido como *aferente* o *ascendente* ya que está conformado por los nervios y vías nerviosas que llevan la información recolectada de la periferia (medio ambiente o el medio interno) hacia el SN central, donde están los cuerpos neuronales. Allí, ya sea en la médula, el tronco o en el encéfalo, se recibe la información, se procesa y se genera la conexión con neuronas que llevarán la respuesta (contracción muscular o secreción glandular) a la periferia nuevamente. Esta vez los harán por medio de nervios o vías motoras, eferentes o descendentes.

Cuanto más superior sean los centros del SN central, más compleja y más asociación entre diferentes centros tendrán las respuestas. Esto es una característica típica del SN y se conoce como *jerarquía*. Así, los animales con mayor grado de complejidad del encéfalo son los que pueden generar acciones más complejas.

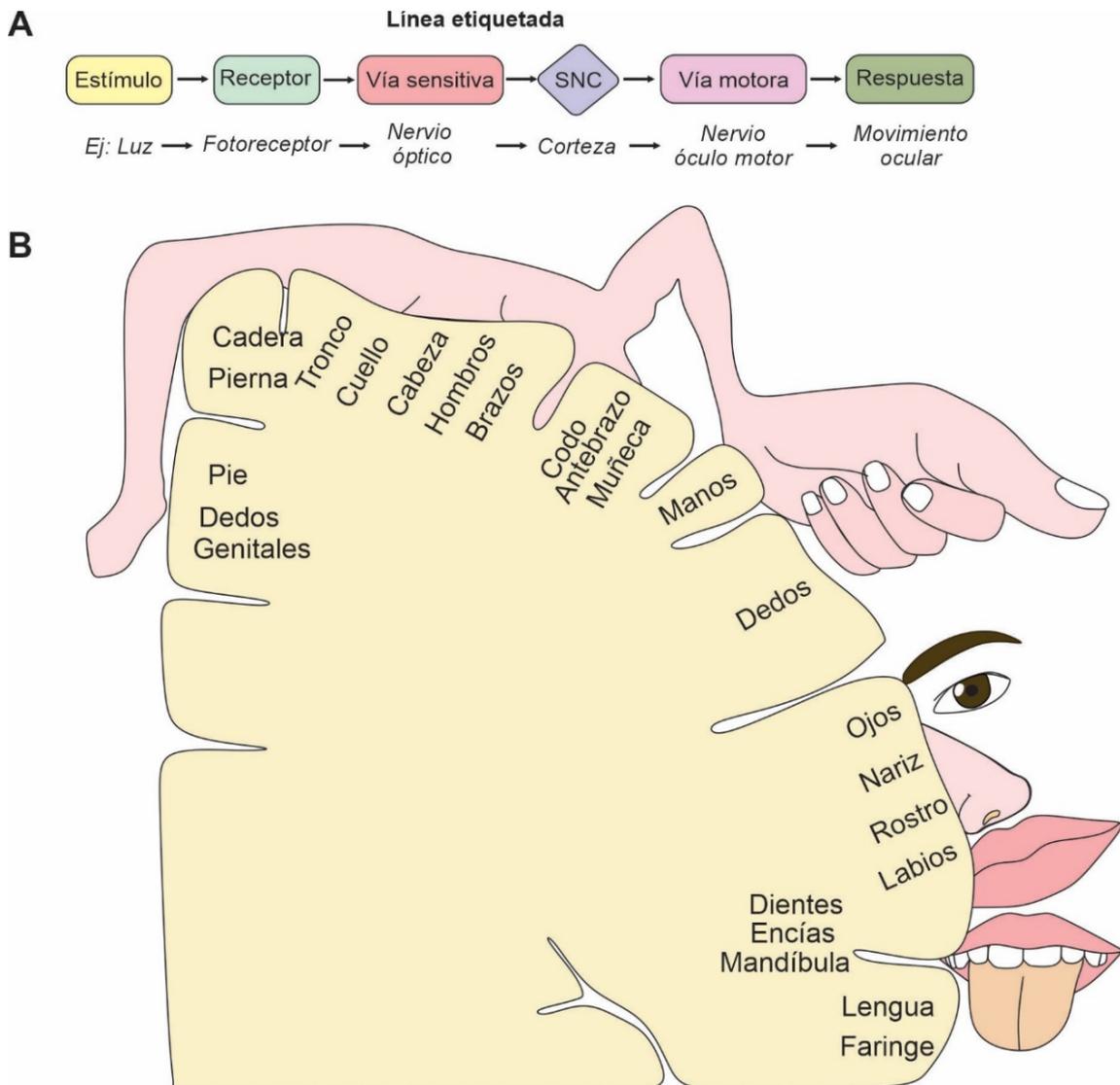
El SN se caracteriza por:

- jerarquía
- especificidad
- representación desigual (*homúnculo de Penfield*)

También de estas palabras surge otra característica de la organización del SN, y es su división de tareas: su *especificidad*. Es decir las vías sensitivas tienen sus caminos, como si fuesen carreteras y cada una va por su carril sin cruzarse, tienen sus paradas específicas ya estipuladas (núcleos de relevo) hasta llegar a su destino, que será un núcleo o centro específico dentro del SN central. Paralelamente, las vías motoras van por sus propias carreteras, con sus paradas, hasta llegar a su destino en alguna parte del organismo. Además, tan específica es cada función, que por ejemplo las vías sensitivas que llevan información sobre estímulos como la temperatura o la luz no se mezclarán con las que llevan información sobre el tacto, cada una tendrá su recorrido, paradas y núcleos de llegada, donde ocurre sinapsis con otras neuronas representando puntos de regulación. Esto se conoce como *línea etiquetada* (**Figura 3A**).

Por último, seguramente habrán notado que no es la misma la habilidad motora ni la sensibilidad que tenemos en los dedos de las manos, especialmente el dedo pulgar y el índice, o en los labios, que en otras zonas del cuerpo como la espalda o la pantorrilla. Esta impresión, por cierto verdadera, está fundamentada por el hecho de que en el cerebro el área o superficie que ocupan las zonas sensitivas que reciben información y las zonas motoras que generan la respuesta no son homogéneas entre las diferentes partes del cuerpo. Las manos y los labios tienen una representación mucho mayor que la espalda o las pantorrillas. Es decir, hay muchas más neuronas y redes neuronales creadas, y por ello la información que se recibe y la finura o precisión de las respuestas es mucho mayor. Gráficamente, esta característica se puede apreciar en el *homúnculo de Penfield* (**Figura 7.3B**).

Figura 7.3. Organización del sistema nervioso



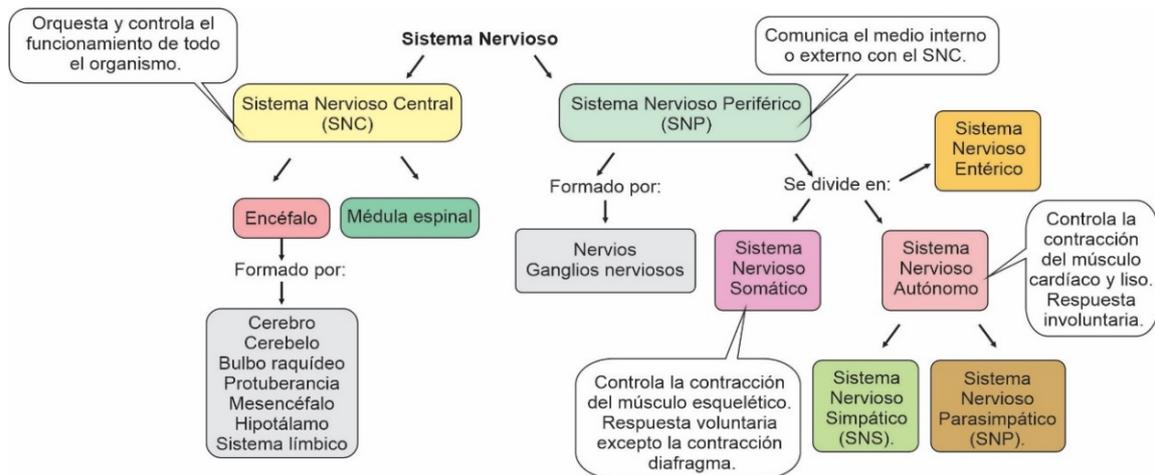
Nota. A: ejemplo de la vía visual como línea etiquetada. Cada vía tiene un camino y lugares de relevo específicos y no se mezcla con otras vías. B: representación esquemática de la relevancia sensitiva y motora de las diferentes partes del cuerpo humano (homúnculo de Penfield).

En resumen, debemos saber que indefectiblemente el SN central y periférico deben trabajar juntos. Así el SN central recibe, organiza y crea las respuestas motoras (conductuales y autónomas). Las señales llegan a través de los nervios sensitivos y vuelven a la periferia por los nervios motores (ambos del SN periférico).

Ahora, ¡falta agregar algo muy importante! El SN motor (vía eferente) puede ser *somático* o *autónomo*. Es decir, todos se habrán dado cuenta que existen acciones y respuestas que podemos controlar y otras que no. Por ejemplo, si yo estoy sentada escribiendo, y quiero levantarme a hacer mate, lo decido yo, inicio y finalizo la acción a través de la activación de los músculos esqueléticos de mis piernas. Simplificando, esta acción se realiza mediante la inervación somática.

Por el contrario, si durante ese trayecto, me asusto porque se cruza una araña gigante, aumenta mi frecuencia cardiaca y la presión arterial, y me pongo pálida sin que yo lo pueda controlar ni frenar. Esta respuesta se debe a la inervación autonómica sobre el músculo cardiaco y el músculo liso (en este caso vascular). Como veremos más adelante, el SN autónomo tiene dos ramas que son la simpática (SNS) y el parasimpática (SNPS).

Figura 7.4. Esquema que muestra la clasificación funcional del sistema nervioso



Nota. Clasificación resumida del sistema nervioso y la función más relevante de cada parte.

Sistema nervioso sensitivo

Si bien existen cinco sentidos: tacto, visión, olfato, gusto y oído, solo nos enfocaremos en la explicación de nociones básicas en la sensibilidad somática, es decir, el tacto.

Como ya dijimos, el SN sensitivo lleva la información de la periferia hacia el SN central. Pero *¿qué información lleva? ¿cómo lo hace?*

En esta sección haremos una visión general de como ocurre esto. Imaginemos ahora que me estoy pinchando con una aguja en la palma de la mano. *¿Cuál es el estímulo? ¿Quién lo censa? ¿Cómo llega la información al SN central? ¿Qué características de ese estímulo debe informar la vía sensitiva?*

En este caso, el estímulo es el pinchazo, otros estímulos podrían ser la temperatura, el dolor, la vibración, el tacto, la presión, etc. Es decir, el tipo de estímulo es la modalidad.

Para poder censarlo necesito *receptores*. Un receptor es una estructura especializada o simplemente una terminación nerviosa que responde a un estímulo generando un cambio en la permeabilidad iónica de su membrana. Es decir, abre canales iónicos, los que llevan en la mayoría de los casos a la despolarización de la membrana celular (*ver Capítulo 4*) y generando un potencial de receptor electrofónico. El receptor tiene la capacidad de transformar cualquier tipo de estímulo en energía eléctrica, fenómeno conocido como transducción de la señal.

Para cada tipo de estímulo hay un tipo de receptor. Es decir, existen mecanorreceptores, que responden a la deformación mecánica del tacto o la presión, termorreceptores que responden a temperaturas frías o calientes, nocirreceptores que responden al dolor, etc.

Una vez que el receptor recibió el estímulo y lo transformó en energía eléctrica, debe viajar y llegar a los centros sensitivos del SN central. *¿Cómo lo hace? ¿Cómo impedimos que se pierda esa energía en el trayecto hasta llegar al SN central?*

Aquí, es clara la importancia de la generación de potenciales de acción (PA). Una vez que el cambio en la membrana del receptor llega a la fibra nerviosa, y se supera el umbral, se genera el PA, que como ya fue descrito en el *Capítulo 4* no pierde intensidad. Además, existen fibras nerviosas que están cubiertas por una capa especial de mielina, se llaman fibras mielinizadas, lo que minimiza la pérdida de iones y acelera la velocidad con que “viaja el PA” por la fibra.

Cuánto más gruesa es la fibra y más mielina tiene, mayor es la velocidad de conducción que tiene.

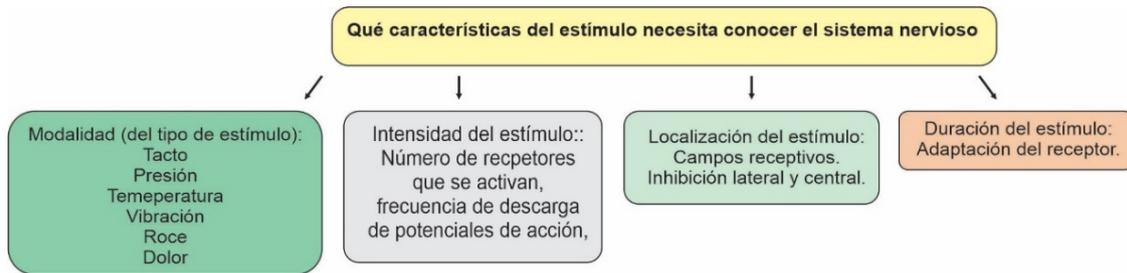
Pero si ahora el estímulo se transformó en un PA. *¿Cómo identifico el tipo de estímulo? ¡Para eso es importante conocer la *línea etiquetada!* Ese estímulo va a viajar por una carretera y va a llegar a un centro en el encéfalo específico para pinchazos...*

¿Y la intensidad? Claramente no es lo mismo que solo me apoye la aguja que me la clave 3 cm. ¡Pero otra vez el mismo inconveniente! Si el PA no puede aumentar su intensidad a medida que aumenta el estímulo (fenómeno de “todo o nada”, *Capítulo 4*), *¿cómo informamos esto a los centros superiores?* En este caso, el SN se las ingenió para informar la intensidad en función de la frecuencia de PA, es decir cuantos más PA, el SN lo interpreta como mayor intensidad del estímulo. Eso sí, los PA sólo se generan mientras la despolarización de la membrana del receptor supere el umbral, y eso sí está en estrecha relación con la intensidad del estímulo (porque es electrofónico).

Y al inicio dijimos que el pinchazo era en la palma de la mano, es decir otra característica que debo informar sobre el estímulo es su ubicación. Para ello existen campos receptores, es decir una zona de la piel, en este caso, que responde a la despolarización del receptor. Cuanto mayor sea la densidad de receptores en una zona y menor el campo receptor, mayor será el poder de discriminación. Pueden hacer la prueba de ello haciendo dos pinchazos separados 3mm en el pulpejo de un dedo y luego hacerlo en la espalda. En el pulpejo los pinchazos se identificarán como dos pinchazos individuales, mientras que en la espalda se identificará una solo... ¡porque los campos receptores son grandes y caen en un mismo campo receptor! *¿Recuerdan el *homúnculo de Penfield?**

La última característica que es necesario conocer sobre un estímulo es su duración. Esto lo facilita el receptor mientras se mantenga por encima del umbral, y es una propiedad de los receptores tónicos o de adaptación lenta: se mantienen despolarizados mientras el estímulo siga presente, aportando la información de duración del estímulo.

Figura 7.5. Características de los estímulos para informar al sistema nervioso



Nota. Resumen de las características del estímulo periférico que deben informarse al sistema nervioso para que luego organice y ejecute una respuesta.

Además de la sensibilidad somática que recoge la información fundamentalmente de la piel (nos conecta con el medio exterior) y de las articulaciones (para informar sobre la posición de las diferentes partes de nuestro cuerpo), existe la sensibilidad transmitida por los sentidos especiales como la vista (a través de los fotorreceptores ubicados en la retina del ojo), el gusto (a través de los receptores ubicados fundamentalmente en la lengua) y la audición (a través de los receptores ubicados en el oído interno). Cada una de las cuales responde a la descripción general realizada anteriormente, con sus receptores, vías y centros específicos.

Sistema nervioso motor

El sistema nervioso motor se divide en una rama somática (voluntaria) y una rama autónoma (involuntaria). Explicaremos por separado ambas ramas.

Sistema nervioso motor autónomo

El sistema nervioso autónomo (SNA) es el encargado de regular los fenómenos involuntarios de nuestro organismo, es decir aquellos en los que no tenemos el control. Para ello inerva las glándulas, el músculo liso (que tapiza los vasos sanguíneos, las vías aéreas y el tubo digestivo, entre otros) y el músculo cardíaco.

El SNA se divide clásicamente en dos ramas: el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNPS).

¿Y el sistema nervioso entérico (SNE)?

Actualmente, y dada la importancia y número de neuronas implicadas, se considera al SNE como la tercera rama del SNA. El SNE es autónomo y está distribuido a lo largo de todo el tubo digestivo. Consta de dos plexos nerviosos intraparietales (entre las capas musculares y en la submucosa) y una inmensidad de hormonas digestivas y mediadores locales. Además, recibe inervación extrínseca por parte del SNPS y del SNS, que modulan sus efectos.

La imagen típica que refleja ambas ramas es la de la persona estresada en una actitud de “lucha o huida” asociada al SNS; y la de la persona en etapa postprandial y en reposo asociada al SNPS (**Figura 7. 6**), esto, aunque cierto, no es estricta ni totalmente correcto. Existen ejemplos en que claramente el SNS y SNPS tienen efectos antagónicos, como a nivel cardíaco: mientras que el SNS estimula todas las propiedades cardíacas, el SNPS las disminuye. También lugares en los que no tienen la misma importancia (por ejemplo, en el sistema digestivo tiene mucha más relevancia el SNPS, mientras que en los vasos sanguíneos predomina el efecto del SNS). Por último, hay ejemplos en que se necesitan la acción coordinada y cooperativa de ambas ramas para lograr un objetivo en común: el flujo sanguíneo para la erección del pene depende del SNPS y la contracción del músculo liso para la eyaculación del esperma del SNS. Es importante en este punto saber que los efectos del SNS son esencialmente sistémicos, es decir generan una activación generalizada, con cambios característicos según el órgano inervado. Por el contrario, las acciones del SNPS son más puntuales, específicamente localizadas en sistema gastrointestinal y genitourinario.

Figura 7.6. Sistema nervioso simpático (SNS) vs sistema nervioso parasimpático (SNP).



Nota. A la izquierda de la figura se muestra una situación de reposo en la cual la persona está leyendo tranquilamente, en esta situación como también luego de la digestión predomina el SNP. En la derecha de la figura, la persona se encuentra en estado de alerta cuando ve a una araña caminar por el sillón, situación de estrés en la que predomina el SNS, aumentando la frecuencia cardíaca, palidez de la piel, etc.

¿Cuál es la distribución de las ramas del SNA?

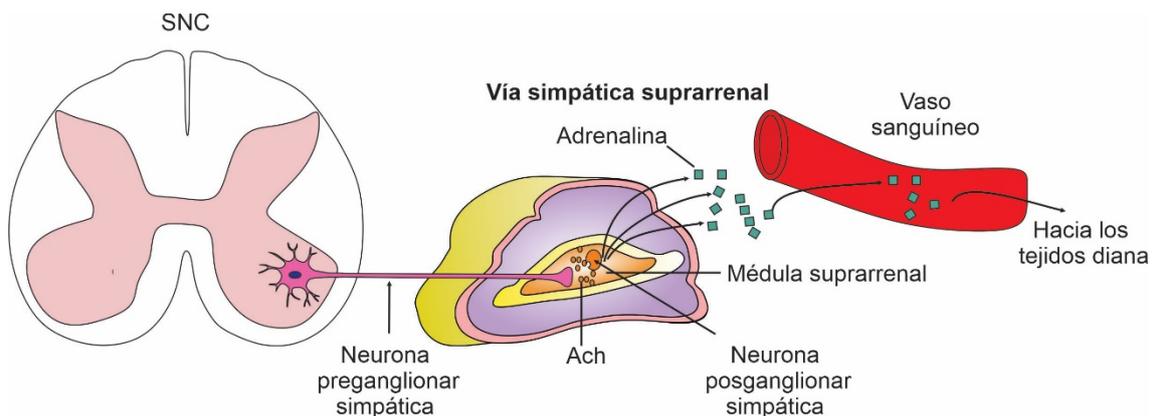
El SNS se lo llama “toracolumbar” debido a que los cuerpos neuronales están localizados en el engrosamiento de las astas medulares grises de la médula espinal torácica y lumbar (T1 a L1/L2). Desde allí, como vamos a ver más adelante, emite sus fibras preganglionares que hacen sinapsis en los ganglios simpáticos, emitiendo las fibras postganglionares que llegarán a los órganos y sistemas a inervar.

Por el contrario, el SNPS es conocido como “cráneo-sacro” debido, a que en este caso, los cuerpos neuronales están ubicados en el tronco del encéfalo (núcleos de los pares craneales III, VII, IX y X) y en la médula sacra. Al igual que ocurre con el SNS, desde los cuerpos neuronales se emiten las fibras preganglionares que llegan a los ganglios (para el caso del SNPS ubicados muy cerca o incluso dentro de los órganos a inervar), a partir de los cuales salen las fibras postganglionares.

De la ubicación de los ganglios, se puede predecir la longitud de las fibras pre y postganglionares de ambas ramas del SNA. Así, el SNS tiene fibras preganglionares cortas y postganglionares largas, mientras que el caso del SNPS es al revés, tiene fibras preganglionares largas y postganglionares cortas.

Como fue comentado en el *Capítulo 17*, la médula suprarrenal secreta adrenalina en respuesta a la estimulación simpática. Es decir, que la médula suprarrenal funcionaría como un ganglio simpático modificado; que en lugar de proyectarse vía axónica hasta sus células diana, libera la adrenalina a la sangre (**Figura 7.7.**)

Figura 7.7. La médula suprarrenal como “ganglio modificado” del sistema simpático



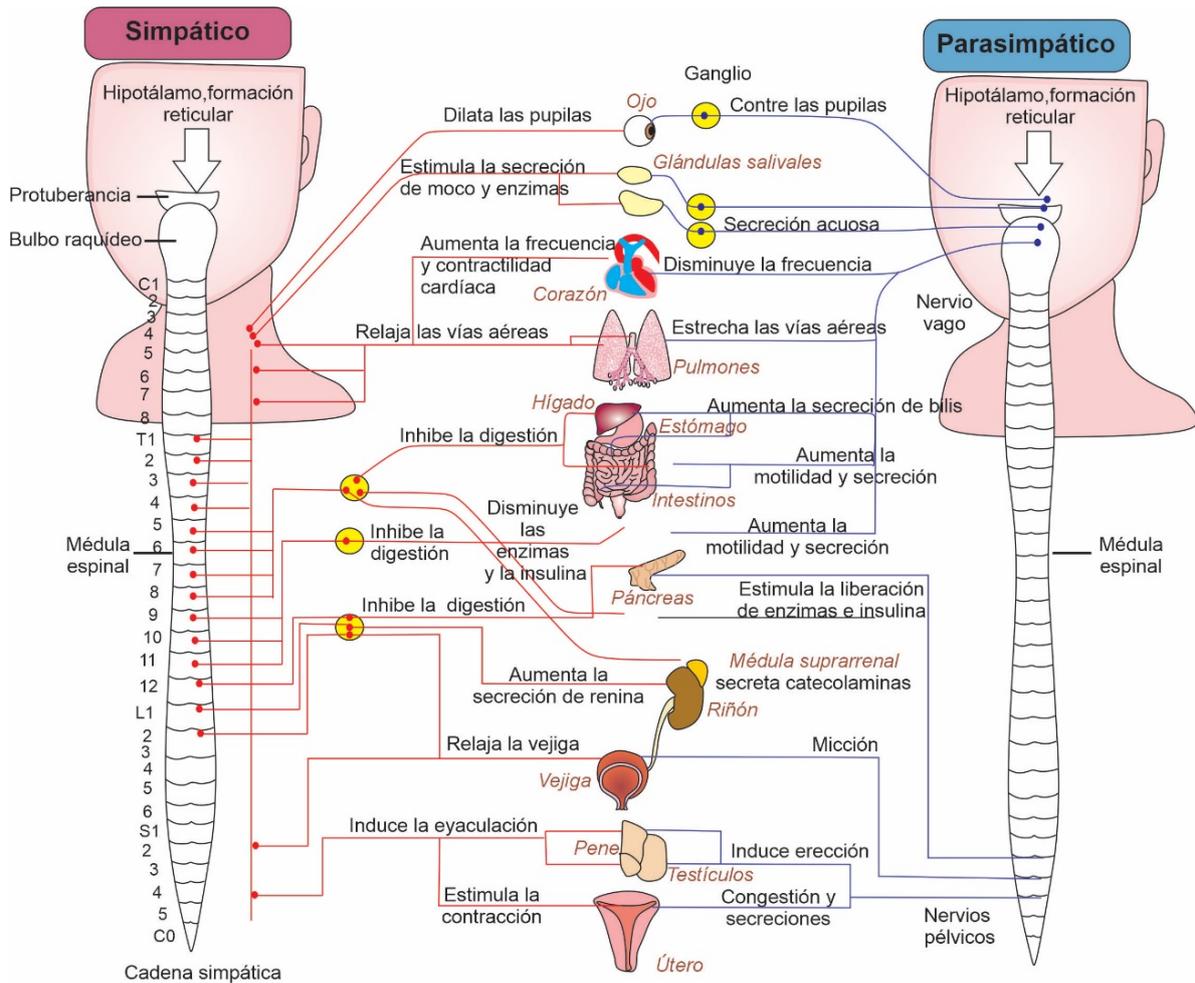
Nota. La fibra presináptica hace sinapsis con células especializadas de la médula suprarrenal. Estas liberan a la circulación adrenalina, la cual encuentra sus receptores adrenérgicos en los diferentes órganos diana.

¿Qué órganos y sistemas son inervados por el SNS y el SNPS?

El SNS inerva fundamentalmente los vasos sanguíneos, contralando entre otras cosas la presión arterial y la distribución del flujo entre los sistemas, el sistema respiratorio (las vías aéreas) y el corazón, modificando todas las propiedades cardíacas (**Figura 7.8**).

El SNPS inerva fundamentalmente los músculos ciliares del ojo (tercer par craneal), las glándulas salivales (pares craneales VII y IX), el sistema respiratorio, el corazón (solo el sistema cardionector), la parte superior (hasta la mitad del colon transverso) del tubo digestivo (décimo par craneal), la parte baja del tubo digestivo y el aparato genitourinario (nervios sacros) (**Figura 7.8**).

Figura 7.8. Vías neuronales y efectos en los órganos diana implicados en el SNS y SNP



Nota. Izquierda: sistema nervioso simpático y derecha: sistema nervioso parasimpático. Ambos con distribución central, ganglios, órganos efectores y efectos principales sobre ellos.

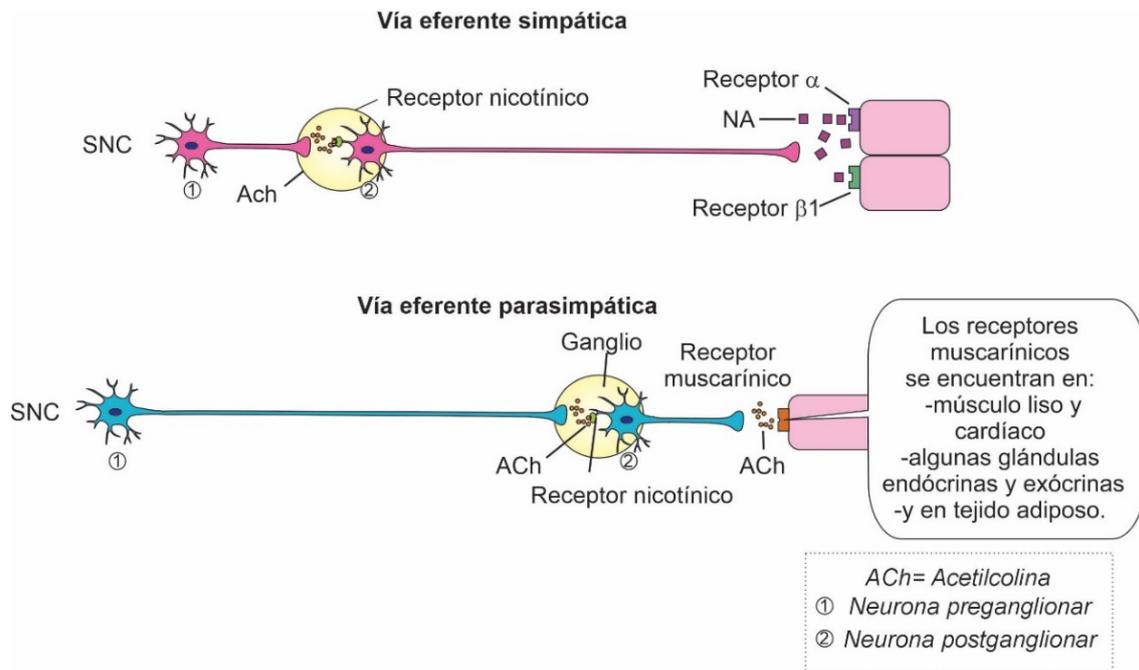
¿Qué NT utiliza cada rama del SNA? ¿Qué receptores tienen?

El SNS utiliza como NT principal para llevar a cabo sus funciones a la noradrenalina (NA). Es decir que la fibra postganglionar libera NA, la cual encontrará su receptor específico en la célula diana y ejercerá su efecto.

Por el contrario, el NT de la fibra postganglionar del SNPS es la acetilcolina (Ach).

Cabe aclarar aquí, que ambas ramas del SNA utilizan Ach para la sinapsis ganglionar (entre la fibra pre y postganglionar), siendo estos receptores del tipo de los nicotínicos (**Figura 7.9**).

Figura 7.9. División de la vía eferente simpática y parasimpática



Nota. Neurona presináptica (1) haciendo sinapsis con la neurona postsináptica en el ganglio periférico (2). ACh (acetilcolina); NA (noradrenalina). La sinapsis en el ganglio siempre es de tipo colinérgica a través de receptor nicotínico.

Ahora bien, una vez liberado el NT debe unirse a un receptor ubicado en la membrana de la célula diana. En el caso del SNS, los receptores para la NA son receptores beta (β) y alfa (α) del tipo metabotrópicos (aquellos que desencadenan una vía de señalización intracelular). Estos receptores son receptores de 7 dominios transmembrana acoplados a una proteína G. Como se vio en el *Capítulo 5*, según el tipo de proteína G que esté acoplada será la vía intracelular desencadenada. Así, G_q aumenta el Ca^{2+} y activa a la proteína quina C (PKC), G_s activa a la adenilato ciclasa, aumentando el AMP_c y activando la proteína quinasa A (PKA) y G_i inhibe a la adenilato ciclasa, disminuyendo el AMP_c e inhibiendo a PKA. Todos los receptores β están acoplados a G_s ; mientras los receptores α depende. Los $\alpha 1$ están acoplados a G_q y los $\alpha 2$ a G_i . Como vamos a ir desarrollando a lo largo del presente libro, cada órgano y sistema tiene una distribución diferente de receptores. Por ejemplo, en músculo cardíaco predominan los receptores β , mediando el efecto estimulador del SNS sobre todas las propiedades cardíacas. En el músculo liso bronquial también hay receptores β , que en este caso median la relajación del músculo y la broncodilatación. En los vasos sanguíneos la proporción de los tipos de receptores depende del sector, siendo en algunos sectores los de tipo β , produciendo vasodilatación, y en otros los de tipo $\alpha 1$, generando vasoconstricción.

Para el caso de la ACh, los tipos de receptores son diferentes. La ACh se puede unir a receptores nicotínicos (receptores de tipo canal que dejan pasar iones, en este caso Na^+) y metabotrópicos. Los metabotrópicos se denominan muscarínicos (M), y hay cinco subtipos (M1, M2, M3, M4 y M5). Los M1, M3 y M5 están acoplados a proteína G_q ; mientras que los M2 y M4 están acoplados a proteína G_i . Característicamente, en corazón predominan los M2, mediando la bradicardia típica del SNPS. Por el contrario, en todo el sistema digestivo (glándulas y

músculo liso) predomina el M3, induciendo el aumento de la secreción de las glándulas exocrinas y estimulando la utilidad gastrointestinal.

Sistema nervioso motor somático

Las vías motoras somáticas controlan los músculos esqueléticos y siempre son excitatorias. La neurona motora somática tiene su cuerpo neuronal en el SNC y de allí proyecta su axón hacia el músculo esquelético.

La sinapsis entre la neurona motora y el músculo esquelético se denomina unión neuromuscular, y ya fue estudiada en detalle en el *Capítulo 6*. Sólo recordaremos que el NT es la Ach, que tras unirse a sus receptores nicotínicos genera una despolarización local (potencial de placa motora) que activa a los canales de Na⁺-voltaje dependiente, desencadenando un PA y la consecuente contracción muscular.

Huso muscular y reflejo miotático

Una forma sencilla de ejemplificar la manera en que funciona el sistema nervioso, recibiendo información por las vías aferentes o sensitivas y respondiendo en función del mensaje recibido a través de sus vías eferentes o motoras, es estudiando el *reflejo miotático*.

Un reflejo es un tipo de movimiento estereotipado e involuntario. Es decir, un movimiento que no se aprende y el tipo de respuesta ante un mismo estímulo es similar.

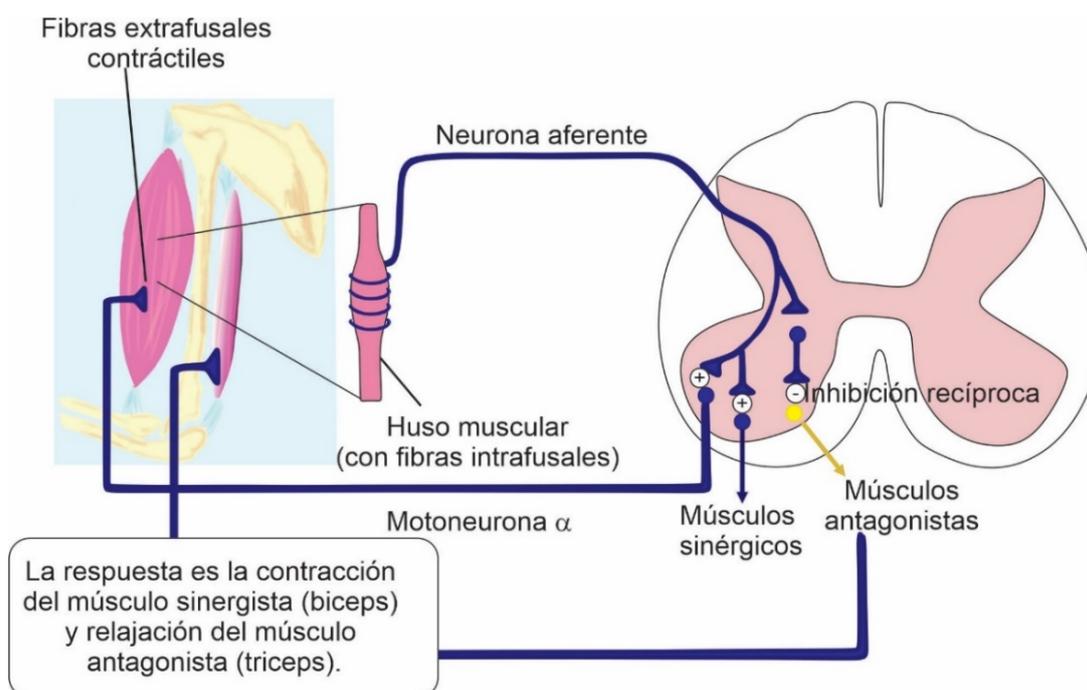
Se conoce como arco reflejo al circuito neuronal que dirige dicha respuesta motora. Sus componentes son: un receptor sensitivo llamado huso muscular, las fibras aferentes, las motoneuronas ubicadas en el asta anterior de la médula y el músculo como órgano efector.

Los husos musculares están ubicados dentro de los músculos, dispuestos de manera paralela. Las fibras del huso muscular se llaman fibras intrafusales, y las del músculo que genera la contracción se denominan fibras extrafusales. A la vez las fibras intrafusales se dividen en fibras en cadena y en bolsa nuclear. La inervación sensitiva del huso muscular consiste en un único nervio aferente del grupo Ia (fibras mielinizadas) que inerva la región central de las fibras de la bolsa nuclear y de las fibras de cadena nuclear, y nervios aferentes del grupo II (fibras amielínicas) que inervan principalmente las fibras de cadena nuclear. La inervación motora del huso muscular consiste en dos tipos de motoneuronas: dinámicas y estáticas. Las dinámicas establecen sinapsis sobre las fibras de bolsa nuclear. Las estáticas establecen sinapsis sobre las fibras de cadena nuclear. La función de las motoneuronas (estáticas o dinámicas) consiste en regular la sensibilidad de las fibras musculares intrafusales a las que inervan. Los husos musculares son receptores de estiramiento cuya función consiste en corregir los cambios de longitud del músculo cuando las fibras musculares extrafusales se acortan (por contracción) o se alargan (por estiramiento). Así, los reflejos del huso muscular actúan para devolver el músculo a su longitud de reposo después de su acortamiento o alargamiento.

¿Cómo funciona el reflejo de estiramiento?

Cuando un músculo se estira, las fibras musculares extrafusales se alargan. Debido a su disposición paralela en el músculo, las fibras musculares intrafusales también se alargan. El aumento de longitud de las fibras intrafusales es detectado por las fibras aferentes sensoriales que las inervan. Las fibras aferentes del grupo Ia detectan la velocidad del cambio de longitud y las fibras aferentes del grupo II detectan la longitud de la fibra muscular. Así, cuando el músculo se estira, el aumento de longitud de las fibras intrafusales activa las fibras aferentes. La activación de las fibras aferentes del grupo Ia estimula las motoneuronas α en la médula espinal. Esas motoneuronas a inervan las fibras extrafusales en el músculo homónimo, y al activarse hacen que el músculo se contraiga (es decir, se acorte). Así, el estiramiento (alargamiento) original es contrarrestado cuando el reflejo hace que el músculo se contraiga y se acorte. Las motoneuronas α se activan junto con las motoneuronas α , asegurando que el huso muscular permanezca sensible a los cambios de la longitud muscular, incluso durante la contracción (Figura 7.10). Este reflejo es el que el personal evalúa en un paciente cuando le pega por ejemplo con el martillo de reflejos sobre el tendón rotuliano.

Figura 7.10. Reflejo de estiramiento o miotático



Nota. Esquema del arco reflejo para ejemplificar la función del huso muscular. (+): activación, (-): inhibición.

El estudiante puede encontrar material audiovisual sobre el tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128330> realizado por quien fuera docente de la Cátedra de Fisiología Agustina Silvestri.

Referencias

Silverthorn, DU. (2007). Fisiología humana. Un enfoque integrado. España: Panamericana.

CAPÍTULO 8

La sangre

Ignacio Aiello y Julieta Anabela Vico

La sangre es un tipo de tejido conjuntivo especializado. Como todo tejido conjuntivo está formado por una matriz extracelular, en este caso una fase líquida denominada **plasma**, en el cual están suspendidas las células sanguíneas. Un adulto promedio de 70 kg tiene un volumen total de sangre de alrededor de 6 litros (concepto conocido como **volemia**), lo cual equivale al 7 – 8 % del peso corporal total.

La sangre cumple una amplia variedad de funciones, entre ellas:- transporte (llevando oxígeno y nutrientes hacia las células y removiendo productos de desecho metabólico y dióxido de carbono desde ellas),- distribución de hormonas y sustancias reguladoras desde su lugar de secreción hacia los órganos blanco o células diana;- transporte de células especializadas y componentes humorales del sistema inmunitario para la defensa del organismo ante agentes reconocidos como extraños; -regulación de la temperatura corporal; -amortiguación del pH a través de los sistemas buffer; y detención de hemorragias a partir del transporte de factores de coagulación y plaquetas.

Como podemos ver, la mayoría de las funciones del tejido sanguíneo están relacionadas con la capacidad de transporte de sustancias y, por lo tanto, y su circulación por el sistema cardiovascular. Es importante mencionar que para que exista flujo sanguíneo, es necesaria la actividad de la bomba cardíaca, la cual impulsa la sangre a través de los vasos sanguíneos permitiendo que llegue a todos los tejidos del organismo.

Componentes de la sangre

Comúnmente se dice que la sangre está compuesta por las células sanguíneas y un líquido extracelular llamado plasma. Sin embargo, las células sanguíneas suelen denominarse elementos formes, ya que no todas cumplen con la definición estricta de célula. Muchas de ellas, en su proceso de diferenciación en la médula ósea, pierden su núcleo y organelas siendo en realidad derivados de elementos celulares. Dentro de ellos incluimos a los siguientes, los cuales serán explicados en profundidad más adelante en este mismo capítulo:

- Eritrocitos o glóbulos rojos: son los elementos formes más abundantes de la sangre y cumplen con la función de transporte de gases desde y hacia las células.

- Leucocitos o glóbulos blancos: son células que participan en la respuesta inmunitaria. Podemos dividirlos en dos grandes grupos: - los granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos) llamados así por la presencia de gránulos en el citoplasma que contienen proteínas, y -los agranulocitos, que incluyen a los linfocitos y monocitos.

- Trombocitos o plaquetas: son pequeños fragmentos citoplasmáticos limitados por la membrana plasmática, anucleados, que se originan por gemación de los megacariocitos. Tienen una vida media de 10 días y participan en la hemostasia primaria. En este complejo proceso que se inicia en respuesta a la lesión de un vaso sanguíneo, se forma un tapón provisorio para detener la hemorragia (tapón plaquetario).

El plasma es el líquido extracelular que se encuentra confinado en el aparato cardiovascular. El agua es el principal componente del plasma, ya que representa el 90% de su volumen total, y en ella se encuentran disueltos una gran variedad de solutos, como proteínas plasmáticas, gases, electrolitos, sustancias nutritivas, hormonas y materiales de desecho.

Las proteínas plasmáticas tienen una concentración entre 7 – 8 gr/dL, e incluyen a la albúmina, las globulinas y el fibrinógeno. La albúmina es la proteína más abundante en el plasma (su concentración es de 3,5 gr/dL), se sintetiza en el hígado y es responsable de mantener el volumen correcto del plasma dentro de los vasos sanguíneos siendo la principal determinante de la presión coloidosmótica (*ver Capítulos 9 y 22*). También cumple funciones de transporte de sustancias, como hormonas (tiroxina), metabolitos, iones (calcio).

Las globulinas comprenden las inmunoglobulinas (gammaglobulinas) y las globulinas no inmunes. Las gammaglobulinas, son comúnmente conocidas como anticuerpos, que son secretados por los plasmocitos y participan de la respuesta inmunitaria humoral. Dentro de las globulinas no inmunes encontramos varias proteínas transportadoras como la transferrina, ceruloplasmina, los factores de coagulación y las lipoproteínas. La gran mayoría son secretadas por el hígado y además de sus funciones específicas, contribuyen también (junto a la albúmina) a mantener la presión osmótica dentro del aparato cardiovascular.

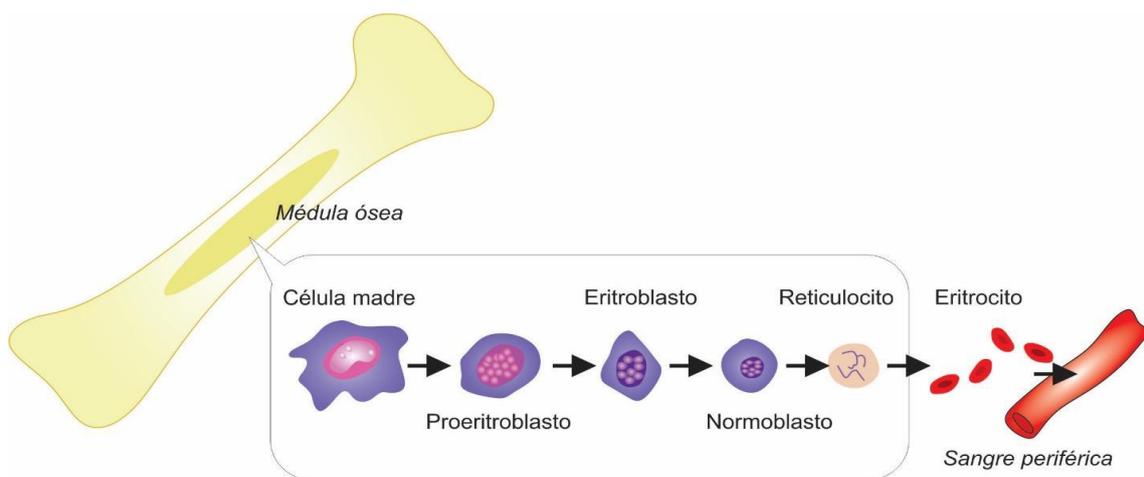
Por último, el fibrinógeno, es la proteína plasmática de mayor tamaño. Es sintetizada por el hígado y es el blanco final de la cascada de la coagulación. El fibrinógeno se transforma en fibrina, una proteína insoluble, que se polimeriza formando una especie de red que detiene la hemorragia ante una lesión de los vasos sanguíneos.

Serie roja

Los **eritrocitos** son los elementos formes más abundantes de la sangre. El recuento de estos es de aproximadamente 4,5 a 5 millones de glóbulos rojos/ mm³. Son los encargados de transportar el oxígeno hacia las células como también, aunque en menor medida, colaboran con el transporte de dióxido de carbono desde las células hacia los capilares pulmonares, donde se realiza el proceso de hematosis o intercambio gaseoso (*ver Capítulo 10*).

Los eritrocitos son el estadio más diferenciado de la serie roja. Sus células precursoras son los proeritroblastos, células de gran tamaño y nucleadas, que luego de pasar por distintos pasos de maduración van reduciendo su volumen y al llegar a la etapa de normoblastos pierden su núcleo, diferenciándose en reticulocitos. Estos últimos son el estadio previo al eritrocito maduro que sale a la circulación, pero a diferencia de éstos, tienen la capacidad de seguir sintetizando hemoglobina debido a la gran cantidad de ribosomas presentes en su interior. A este proceso de formación de glóbulos rojos se lo denomina **eritropoyesis**, ocurre en la médula ósea y es estimulado por la eritropoyetina, hormona sintetizada por la médula renal ante la disminución de la presión de oxígeno arterial (**Figura 8.1**).

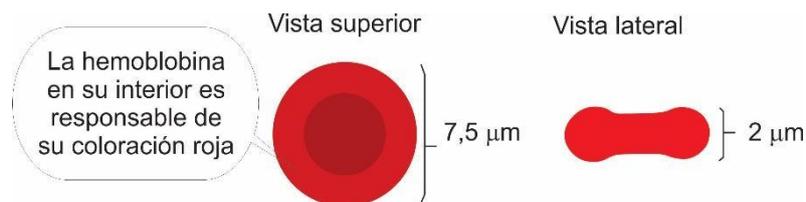
Figura 8.1. Proceso diferenciación de la serie roja o eritropoyesis



Nota. Observe los estadios de maduración de los eritrocitos en la médula ósea antes de salir a la circulación.

En este proceso de diferenciación los glóbulos rojos pierden su núcleo y organelas, acumulan grandes cantidades de hemoglobina y adquieren una forma característica de disco bicóncavo. Esto les permite circular fácilmente por los capilares y tener una mayor superficie de intercambio a pesar de su pequeño tamaño que es de 7 a 8 μm^3 (ver **Figura 8.2**). La vida media de estas células ronda los 120 días, luego son digeridas por los macrófagos del bazo reciclando alguno de sus componentes, proceso denominado eritosis o muerte programada de glóbulos rojos.

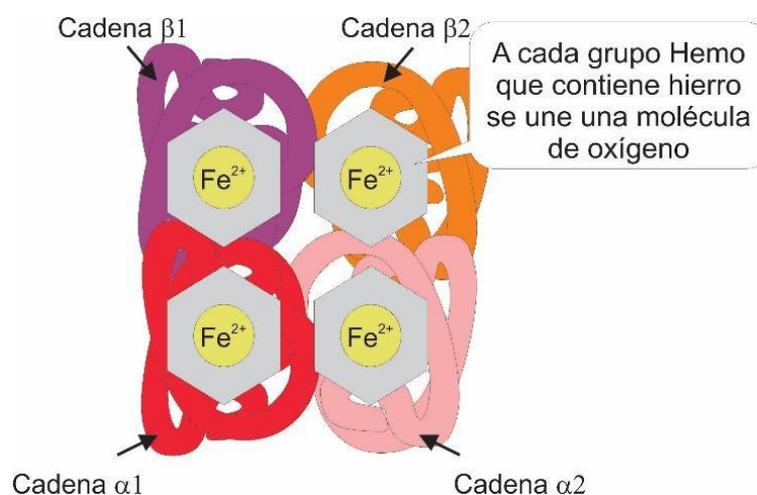
Figura 8.2. Morfología del eritrocito



Nota. Esquema de la vista superior y lateral de un glóbulo rojo. Note la forma bicóncava característica de la célula madura.

La función de transporte de oxígeno de los eritrocitos se debe a la presencia de una proteína denominada **hemoglobina**. En la **Figura 8.3** se muestra que la hemoglobina está compuesta por cuatro cadenas de globinas, cada una con un grupo hemo como estructura central. El grupo hemo es fundamental en la función de transporte del oxígeno, ya que posee un átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}) que une reversiblemente a esta molécula. La hemoglobina ocupa un 35% del volumen del eritrocito, y es la responsable del color rojo de dichas células y, por ende, de la sangre. La concentración normal de hemoglobina es de **12 a 16 gr/dL** para una mujer adulta y de **13 a 18 gr/dL** para un hombre adulto, parámetro que puede verse influenciado por varios factores como veremos más adelante.

Figura 8.3. Estructura básica de la hemoglobina



Nota. Se muestra la hemoglobina del adulto (HbA) formada por dos cadenas alfa (α) y dos cadenas beta (β). Cada cadena posee un grupo hemo con un átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}) central, que une una molécula de oxígeno.

Ahora bien, hasta aquí hemos abordado la composición de la sangre y la función esencial que tienen los glóbulos rojos en el transporte del oxígeno necesario para el metabolismo aeróbico de las células del organismo. Conociendo estos conceptos, nos detendremos en el estudio de algunos parámetros de laboratorio que se evalúan de rutina en la práctica clínica, a fin de brindarles los conocimientos básicos que les permitirán, como estudiantes y futuros profesionales de la salud, interpretar de forma crítica un análisis de sangre.

Hemograma

El hemograma es un análisis de rutina en el cual se realiza una serie de determinaciones cuantitativas de las células sanguíneas de la sangre periférica. Incluye los siguientes parámetros:

- Glóbulos rojos: recuento de glóbulos rojos absoluto y relativo – hematocrito-, concentración de hemoglobina, constantes hematimétricas.
- Glóbulos blancos: recuento de glóbulos blancos y la respectiva fórmula leucocitaria.
- Plaquetas: recuento plaquetario.

A grandes rasgos nos brinda información básica acerca de la concentración de las tres líneas celulares, pero de mucho valor en la práctica asistencial. En la **tabla 8.1** encontrarán los valores normales de un hemograma.

Tabla 8.1. Parámetros normales hemograma

	Sexo femenino	Sexo masculino
Recuento de eritrocitos (células/mm ³)	4.000.000-5.000.000	4.500.000-5.800.000
Hematocrito (%)	36-46	42-52
Concentración de hemoglobina (g/dL)	12-15	13-17
Constantes hematimétricas:		
VCM (μm ³)	80-100	
HCM (pg)	27-33	
CHCM (%)	32-36	
Recuento de leucocitos (células/mm ³)	4.000-11.000	
Fórmula leucocitaria:	Relativa (%)	Absoluta (células/mm ³)
Neutrófilos	50-70	3.000-8.500
Linfocitos	20-40	1.200-1.400
Monocitos	2-8	120-480
Eosinófilos	1-4	60-240
Basófilos	<1	<60
Recuento plaquetario (células/mm ³)	150.000-400.000	

Nota. Observe que los valores normales se expresaron como límite superior e inferior de un rango (separados por el guion), tomando cualquier valor del intervalo. VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.

En esta sección nos detendremos específicamente en el análisis de la serie roja y la información que podemos obtener a partir de dichos resultados.

Recuento de glóbulos rojos

Cómo su nombre lo dice, nos indica la cantidad de glóbulos rojos por mm³ de sangre. Su valor es de aproximadamente 4,5 a 5 millones de eritrocitos/mm³. Estos valores se ven influenciados por algunos parámetros fisiológicos, por ejemplo: la composición corporal del individuo, la edad, el sexo o el embarazo; cómo también por variables ambientales, como la altura respecto al nivel del mar.

Si analizamos la composición corporal de un individuo, podemos inferir que a mayor proporción de masa magra (masa muscular), mayor será el requerimiento de oxígeno por dicho tejido

y, por lo tanto, se verá reflejado de manera directa con la masa de eritrocitos circulantes para optimizar la capacidad transporte de este. Dicho esto, es esperable encontrar valores más elevados de recuento globular en personas de sexo masculino respecto al sexo femenino, siendo el porcentaje de masa magra mayor para este sexo. Otro parámetro que influye en la diferencia de la concentración de eritrocitos entre hombres y mujeres son las variables hormonales, siendo que los andrógenos estimulan la eritropoyesis y los estrógenos la inhiben, sumado a la pérdida cíclica de sangre durante la menstruación.

En cuanto a la edad, al momento del nacimiento la concentración de eritrocitos es muy alta debido a la menor disponibilidad de oxígeno que tiene el feto durante la gestación. Luego del nacimiento esta concentración declina, y después de los 2 años de vida existe un aumento gradual del recuento globular hasta alcanzar los parámetros normales del adulto hacia la pubertad.

Otra variación fisiológica para destacar es la anemia relativa del embarazo, donde por un aumento del volumen plasmático mayor al aumento de la masa eritrocitaria, determina que la concentración de glóbulos rojos y hemoglobina sean bajos.

Por último, las poblaciones que viven en altura tienen una mayor concentración de glóbulos rojos respecto a quienes viven sobre el nivel del mar. Esto trata de una adaptación fisiológica, ya que a medida que ascendemos sobre el nivel del mar, la presión atmosférica es menor y consecuentemente, cae la presión parcial de oxígeno que llega a los alvéolos pulmonares (*ver Capítulo 10*). Como vimos al inicio del capítulo, la síntesis de eritropoyetina a nivel de la médula renal responde a la disminución de la oxigenación sanguínea, estimulando el proceso de eritropoyesis. De esta manera se compensa la hipoxia (disminución de la presión parcial de oxígeno en los tejidos) con una mayor capacidad de transporte de oxígeno. A este fenómeno se lo conoce como eritrocitosis o policitemia de las alturas.

Concentración de hemoglobina

Refiere a la cantidad de hemoglobina presente en 1 dL de sangre. Sus valores son: 13-17g/dL o 12-15 g/dL en varón o mujer adulta, respectivamente. Recordemos que es un parámetro fundamental ya que la hemoglobina es el constituyente principal del eritrocito, permitiendo el transporte de oxígeno.

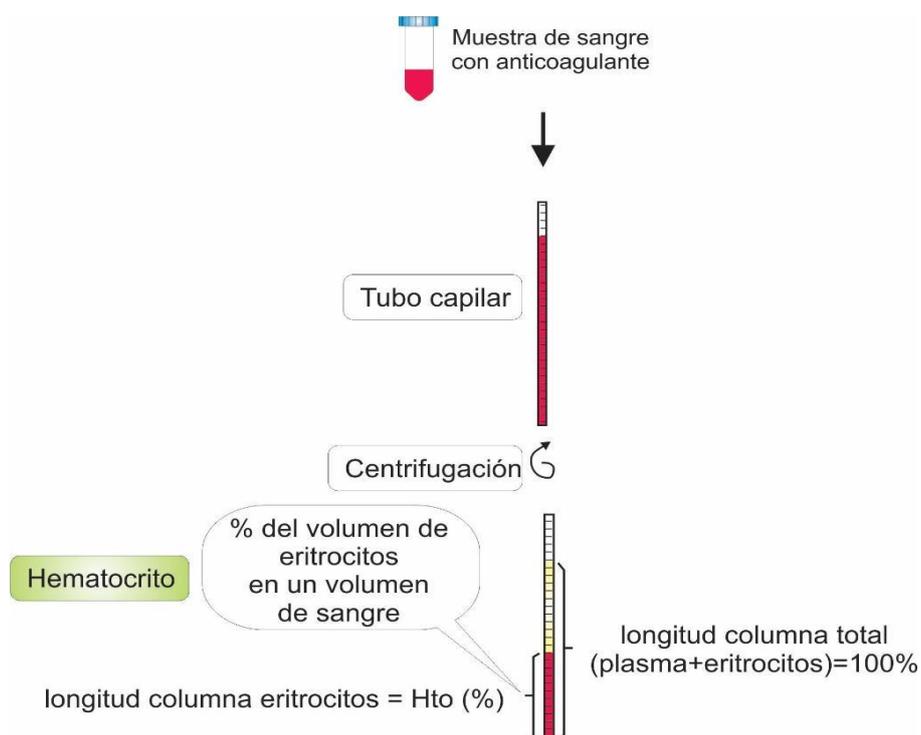
Sus variaciones fisiológicas se correlacionan con las variaciones del recuento globular.

Hematocrito

Los elementos formes pueden separarse del plasma mediante la técnica de centrifugación, en la cual, una muestra de sangre se coloca en un tubo y se somete a una fuerza centrífuga a alta velocidad. El fundamento de la separación de dichos componentes se debe a la diferencia de los pesos específicos. Es así como las células sanguíneas, que poseen un peso específico mayor, se depositan en el fondo del tubo. Siendo que la concentración de los eritrocitos es considerablemente mayor que el resto de los elementos celulares podemos observar una columna roja que corresponde a los hematíes, una película blanquecina por encima formada por

glóbulos blancos y plaquetas, y por encima un líquido color ámbar que se corresponde con el plasma. El volumen que ocupa esa columna de eritrocitos respecto al volumen total de sangre en el tubo es lo que llamamos hematocrito (**Figura 8.4**). Este se expresa como porcentaje, siendo sus valores normales de 36-46% en mujeres y 42-52 % en hombres. Es importante tener en cuenta que la altura de la columna de eritrocitos va a depender no solo de la cantidad de glóbulos rojos, sino también del volumen individual de cada uno de ellos. Si bien el hematocrito refleja la concentración de eritrocitos de manera relativa, siempre debemos complementar esta información con el recuento globular.

Figura 8.4. Hematocrito



Nota. En la imagen se observa un tubo capilar con sangre anticoagulada antes y después del proceso de centrifugación. En el tubo inferior podemos ver la columna total de sangre con sus elementos separados, por encima el plasma (en color ámbar) y por debajo los elementos celulares, principalmente eritrocitos (en color rojo). El volumen que ocupa la columna roja respecto al volumen total de plasma es el hematocrito (%).

Constantes hematimétricas

Las constantes o índices hematimétricos son cálculos que se utilizan para definir las **características individuales** de un eritrocito. Nos dan una noción del tamaño promedio de cada glóbulo rojo, como también su contenido de hemoglobina.

Los principales índices son:

- Volumen corpuscular medio (VCM)
- Hemoglobina corpuscular media (HCM)
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)

Su principal valor radica en la utilidad de estos para clasificar los distintos tipos de anemia según las características morfológicas de los glóbulos rojos. A continuación, detallaremos cada uno:

Volumen corpuscular medio (VCM). Expresa el volumen promedio de los glóbulos rojos. Se calcula a partir de conocer el volumen total ocupado por dichos glóbulos rojos (*hematocrito*) y la cantidad de eritrocitos que se encuentran en ese volumen (*recuento globular*) aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{VCM} = \frac{\text{Hto (\%)} \times 10}{\text{millones de eritrocitos/mm}^3}$$

Los eritrocitos normales tienen un volumen aproximado de $87 \pm 5 \mu\text{m}^3$. Cuando se encuentran dentro de ese rango se los denomina **normocitos**. Si su volumen es mayor a $92 \mu\text{m}^3$ hablamos de **macroцитos**, y cuando es menor a $82 \mu\text{m}^3$ son **microцитos**.

Hemoglobina corpuscular media (HCM): expresa el peso promedio de la hemoglobina contenida en un eritrocito. Se calcula a partir de conocer la concentración de hemoglobina total y el recuento globular según la siguiente fórmula:

$$\text{HCM} = \frac{\text{Hb (gr/dL)} \times 10}{\text{millones de eritrocitos/mm}^3}$$

Su valor normal es de $29 \pm 2 \text{ pg}$. Su valor se complementa con la CHCM.

Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM): detalla la concentración media de hemoglobina de cada eritrocito expresada como porcentaje. Puede calcularse a partir de conocer la concentración de hemoglobina total y el hematocrito aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{CHCM} = \frac{\text{Hb (gr/dL)} \times 100}{\text{Hto (\%)}}$$

Su valor normal es de $34 \pm 2\%$, y a los eritrocitos cuya concentración de hemoglobina se encuentran dentro de este rango se los denomina **normocrómicos**. Valores menores a 32% indican que la concentración proporcional de hemoglobina de cada eritrocito es baja, reflejando eritrocitos **hipocrómicos**. Normalmente en su proceso de diferenciación los eritrocitos almacenan la mayor cantidad de moléculas de hemoglobina posible, por lo que resulta poco probable encontrar valores superiores a 36% , es decir que existan eritrocitos hiperocrómicos.

Eritrosedimentación

La eritrosedimentación (ERS) es una prueba de laboratorio en la cual se coloca una muestra de sangre anticoagulada en unas pipetas milimetradas, denominadas pipetas de

Westergreen, y, sin ninguna otra intervención, se deja en reposo por una hora. Pasado ese tiempo específico se puede observar que la columna de eritrocitos ha descendido dejando una pequeña cantidad de plasma “libre”, es decir, que los glóbulos rojos han sedimentado. La pipeta de Westergreen nos permite contabilizar la distancia en milímetros de plasma libre de eritrocitos en una hora, mejor dicho, la **velocidad de sedimentación globular**. Normalmente se espera contabilizar entre 0 a 20 mm, o bien, una eritrosedimentación de 0 a 20 mm/hr. En el caso de encontrar una velocidad de caída mayor hablamos de un aumento de los valores normales de eritrosedimentación.

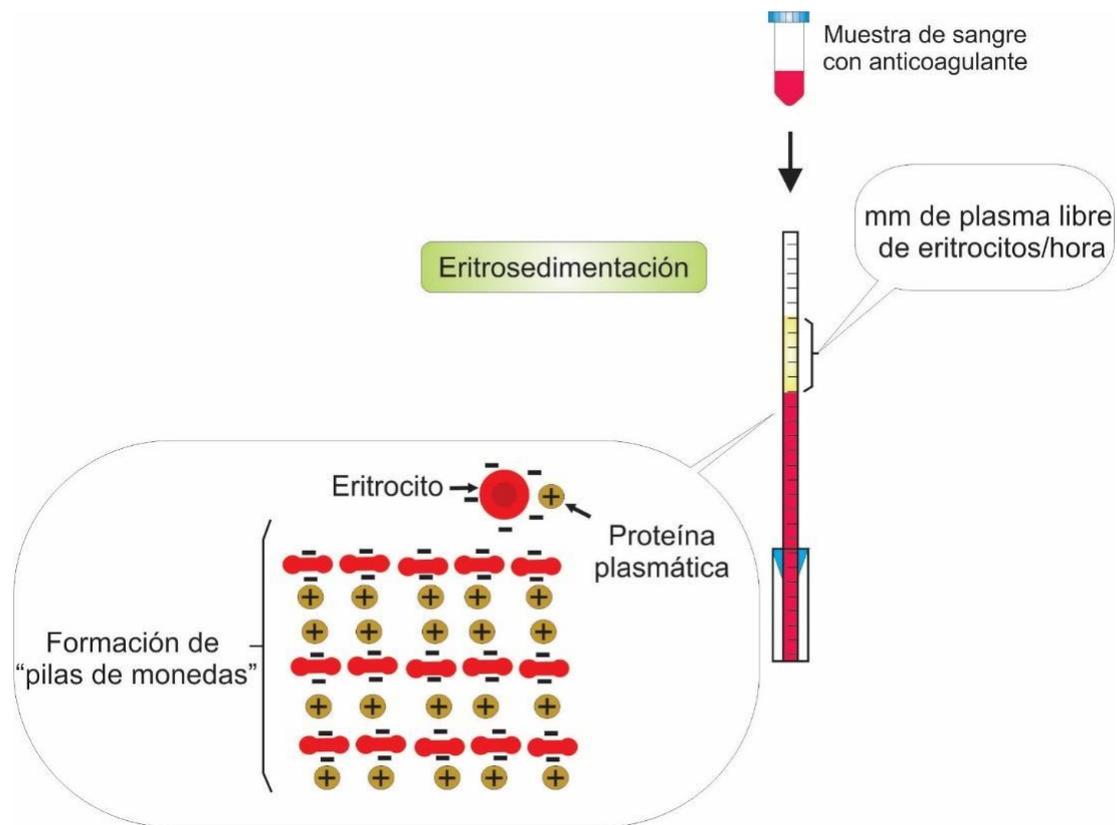
La velocidad de sedimentación globular puede aumentar por múltiples causas, dentro de las más frecuentes encontramos infecciones, enfermedades inflamatorias, autoinmunes o procesos cancerígenos. Debido a que, el simple hecho de encontrar un valor alterado no nos permite precisar la causa particular, se dice que la eritrosedimentación es una prueba inespecífica. Sin embargo, la eritrosedimentación tiene gran valor clínico ya que suele utilizarse para el seguimiento de enfermedades inflamatorias en remisión, control de tratamientos, entre muchos otros usos.

A fin de comprender qué relación tiene esta prueba con los procesos anteriormente nombrados y la información que nos brinda, deberíamos preguntarnos ¿Por qué caen los eritrocitos?

Mencionamos previamente que las células sanguíneas tienen un mayor peso específico que el plasma, por lo cual inevitablemente sedimentan en el fondo del tubo. Para imaginarnos este fenómeno físico con un ejemplo más sencillo podemos pensar en qué sucede al introducir arena en un tarro con agua. Si agitamos esta mezcla vamos a homogeneizar estos compuestos, pero al dejarla en reposo, los granos de arena poco a poco van a decantar en el fondo del recipiente. En la eritrosedimentación sucede lo mismo, al extraer una muestra de sangre y dejarla en reposo por un tiempo en presencia de un anticoagulante, las células caerán. Sin embargo, debemos tener en cuenta que, en la interacción de células y plasma, además del peso específico de cada componente, intervienen otros factores.

Las membranas de los eritrocitos poseen una proteína, glicoforina, cuyo segmento extracelular posee residuos de ácido salicílico que le confieren característicamente cargas eléctricas negativas. Esto ocasiona una repulsión entre estas células enlenteciendo la velocidad de caída de los glóbulos rojos. Por otro lado, algunas proteínas plasmáticas, como el fibrinógeno y las globulinas, poseen cargas predominantemente positivas. La interacción de estas proteínas presentes en el plasma con los glóbulos rojos neutraliza sus cargas negativas, permitiendo la formación de conglomerados llamados “pilas de monedas”. Como es esperable, los conglomerados tienen un peso específico aún mayor que los eritrocitos aislados, por lo cual caen con mayor velocidad (**Figura 8.5**).

Figura 8.5. Eritrosedimentación



Nota. Observe en la figura que la muestra de sangre se coloca en un tubo al cual se inserta la pipeta de Westergreen. Luego de una hora se registran los mm de plasma libre de eritrocitos, valor que representa el valor de la eritrosedimentación. A diferencia del hematocrito, en esta prueba no se centrifuga la sangre.

Es importante comprender el fundamento de esta técnica ya que la sedimentación de los hematíes depende de la relación existente entre la concentración de proteínas plasmáticas y el recuento globular, por lo que ante una velocidad de eritrosedimentación aumentada, sospechamos un aumento de la concentración de dichas proteínas, o bien, una disminución de la concentración de eritrocitos respecto de los componentes del plasma.

Ahora, ¿por qué la ERS aumenta en algunos procesos inflamatorios, infecciosos o neoplásicos? Para responder esta pregunta debemos conocer que ante la activación de la cascada inflamatoria existe una respuesta hepática llamada "reacción de fase aguda" la cual consiste en un aumento de la síntesis de algunas proteínas, dentro de ellas el fibrinógeno, generando un aumento del cociente proteínas/glóbulos rojos y, por ende, un aumento en la velocidad de sedimentación globular.

Un caso particular se presenta en el embarazo donde los valores de eritrosedimentación normales se elevan hasta 45mm/h. Esto se debe a dos factores: -la existencia de una anemia relativa (aumento de la cantidad de plasma respecto al aumento de la masa globular), y -al aumento de la concentración de globulinas plasmáticas circulantes. Ambos procesos se combinan y determinan que la relación proteínas plasmáticas/recuento globular sea mayor, determinando una velocidad de caída eritrocitaria aumentada.

El estudiante puede encontrar un video explicativo en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128626> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología Dra. Yeves.

Serie Blanca

El ser humano vive rodeado de microorganismos, muchos de los cuales pueden generar enfermedades. Sin embargo, a pesar de la exposición constante en la que nos encontramos, rara vez sobreviene alguna patología. ¿Cómo hace el cuerpo para defenderse? Cuando ocurre una infección, ¿cómo eliminamos al invasor y se repara el daño generado? ¿Por qué desarrollamos inmunidad a largo término para las diferentes enfermedades infecciosas que nos encontramos a lo largo de la vida?

La **inmunidad** comprende una serie de poblaciones celulares y moléculas efectoras que se encargan de defendernos de aquellos agentes infecciosos que pueden generar una enfermedad en el organismo. A lo largo de la siguiente sección explicaremos dichos mecanismos de defensa, las poblaciones celulares involucradas y los tejidos que comprenden el **sistema inmunológico** del cuerpo.

Funciones de la respuesta inmunitaria

Para proteger al individuo, el sistema inmune tiene que cumplir con cuatro funciones principales, llevadas a cabo por una o varias poblaciones celulares diferentes.

La primera de ellas es la de **reconocimiento inmunitario**. Es de vital importancia que el sistema inmunitario pueda detectar la presencia de una infección a tiempo. Para ello se ponen en juego diferentes poblaciones celulares encargadas del reconocimiento de patógenos que permiten detectarlos de forma temprana y evitar así una infección aguda. La segunda tarea implica contener la infección y eliminarla, poniendo en marcha un conjunto de **funciones efectoras inmunitarias** dentro de las cuales podemos encontrar desde proteínas circulantes en sangre como lo son las proteínas del complemento y los anticuerpos, hasta poblaciones de células con capacidades destructivas las cuales profundizaremos más adelante en este capítulo. Si bien el sistema inmunológico resulta eficiente en la eliminación de una infección, debe tener cuidado de no destruir tejido sano en el afán de eliminar la misma. Para ello es necesario una **regulación inmunitaria**, la cual es llevada a cabo por células del propio sistema inmunitario. El fracaso de esta regulación contribuye al desarrollo de enfermedades como la hipersensibilidad, la alergia y las enfermedades autoinmunes. Por último, debemos resaltar una función que es propia de una parte del sistema inmunitario, la cual se encarga de reconocer y **recordar** patógenos a los que nunca antes nos habíamos enfrentado y así facilitar una respuesta más inmediata si en un futuro nos volvemos a exponer a este mismo patógeno. Esta función la conocemos como **memoria inmunitaria** y es una forma del sistema inmunitario de hacerles fren-

te a todos aquellos patógenos que van surgiendo a partir de la evolución de estos, y es la base para entender el objetivo de la vacunación.

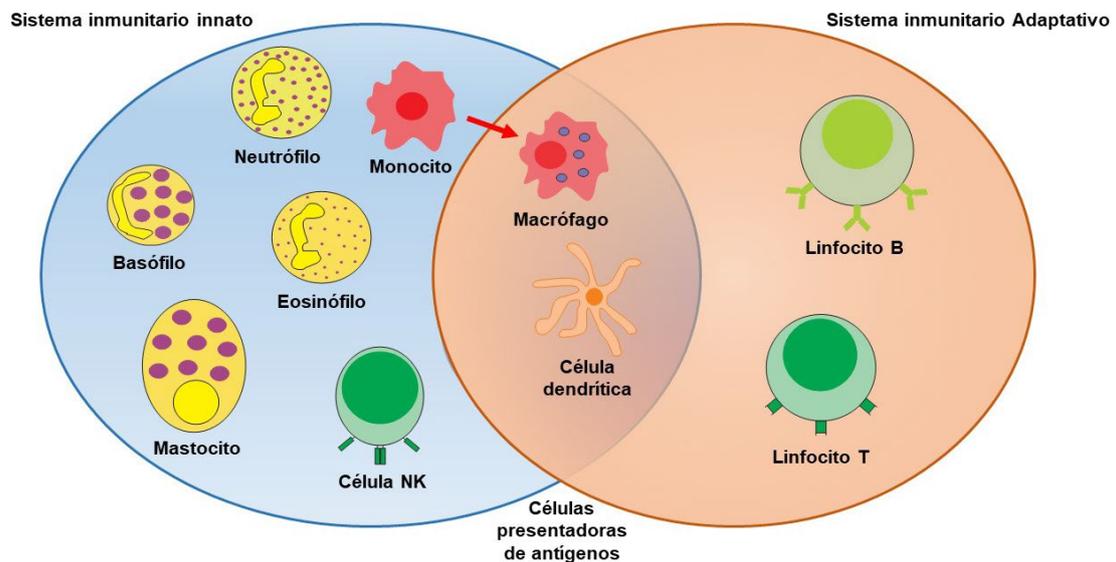
El sistema inmunitario se puede dividir en dos grandes grupos

Como mencionamos antes, la respuesta inmune consta de diferentes tareas las cuales son llevadas a cabo por una o más poblaciones celulares que nos permiten reconocer, eliminar y recordar diferentes agentes infecciosos que pueden invadir nuestro organismo. Dichas poblaciones podemos dividir las en dos grandes grupos: el **sistema inmunitario innato** y el **sistema inmunitario adaptativo** (Figura 8.6).

¿Tipos de inmunidad o tipos de defensa?

Si bien ambos términos parecen tener un mismo significado, podríamos hablar de sistemas de defensa, y así abarcar desde las defensas físicas (como la barrera de la piel y las mucosas) y químicas (como el pH ácido del estómago o la vagina), pasando por las defensas celulares y la activación de señales (como el sistema de complemento), hasta llegar a la complejidad de la capacidad de especificidad tipo “llave-cerradura” de la unión antígeno-anticuerpo y la memoria, propias de la inmunidad adaptativa.

Figura 8.6. Las células que comprenden al sistema inmunitario se pueden dividir sistema inmunitario adaptativo y sistema inmunitario innato



Nota. Dentro de las poblaciones que comprenden al sistema inmunitario podemos hacer una división dependiente del tipo de reconocimiento y las funciones efectoras que pueden abarcar. El sistema inmunitario innato comprende a las células circulantes en sangre que son capaces de generar una respuesta rápida contra un amplio grupo de microorganismos. El sistema inmunitario adaptativo en cambio entra en juego cuando el patógeno que genera la infección de alguna forma logra evadir al sistema inmunitario innato y necesitamos una nueva forma de reconocimiento para poder eliminarlo completamente.

Los sistemas de defensa de la respuesta inmunitaria **innata** son eficaces para combatir un amplio espectro de patógenos de forma rápida y está comprendida principalmente por las células mieloides circulantes en sangre como los neutrófilos, los monocitos, los eosinófilos, los basófilos, las células citolíticas naturales (células NK) y las células dendríticas (**Figura 8.6**). Los **neutrófilos** son las células más numerosas y de mayor relevancia dentro de la respuesta inmunitaria innata ya que actúan de las primeras en llegar al tejido infectado y comenzar con la respuesta inflamatoria. Los **monocitos** son células inactivas que se encuentran circulando en el torrente sanguíneo y en presencia de una infección se extravasan al tejido comprometido y se activan como **macrófagos**, comenzando la respuesta inflamatoria junto con los neutrófilos. Las células citolíticas naturales o Células *Natural Killer* (NK), son células que se activan en presencia de virus o microorganismos intracelulares. Las células NK poseen gránulos con diversas enzimas citolíticas que le permiten eliminar células de una forma eficaz. De los **basófilos** y los **eosinófilos** aún no se conoce a la perfección su función, pero se encuentran involucrados principalmente en la respuesta inmunitaria frente a microorganismos multicelulares como los parásitos, y contienen grandes vesículas cargadas con diversas enzimas y proteínas tóxicas que se liberan cuando estas células se activan. Así como pueden eliminar parásitos pueden generar daños en los tejidos debido a que se encuentran involucradas en la activación de los **mastocitos**, los cuales participan en la protección de las superficies internas del cuerpo y son capaces de liberar grandes cantidades de histamina, generando las reacciones de hipersensibilidad y las alérgicas, generando una respuesta inflamatoria aun en ausencia de un patógeno. Más adelante, entenderemos por qué estas células están implicadas en los procesos alérgicos. Las células dendríticas funcionan como un nexo entre el sistema inmunitario innato y el sistema inmunitario adaptativo ya que son las encargadas de recolectar los antígenos generados en el sitio de infección, concepto que profundizaremos más adelante en esta sección, transportarlos hacia los ganglios para presentarlos y así activar las células del sistema inmunitario adaptativo.

¿Inespecífico o poco específico?

Muchas veces escuchamos que la inmunidad innata es inespecífica, pero ¿es realmente así? ¿No se necesita especificidad para reconocer lo propio de lo extraño?

Quizás el término más apropiado sea “poco específica”, y especialmente cuando se la compara con la inmunidad adaptativa.

Este tipo de inmunidad posee la capacidad de reconocer inmediatamente una serie de **patrones moleculares vinculados a patógenos (PAMP)** que se encuentran presentes en muchos microorganismos, pero no así en las células propias del cuerpo. Estos receptores se conocen como receptores de **reconocimiento de patrones (PRR)** y reconocen estructuras propias de la pared celular bacteriana de las gramnegativas y grampositivas, células del organismo en apoptosis o dañadas y en senescencia, así como también aquellos patrones que nos permiten agrupar diferentes familias de microorganismos. De esta forma, el sistema inmunitario innato tiene una forma rápida y eficaz de reconocer y diferenciar entre lo propio (el organismo) y lo extraño (patógenos invasores) y generar una respuesta contra estos últimos.

En cambio, el sistema inmune **adaptativo**, que se superpone en cierto punto con la respuesta innata, ocurre luego de varios días de haber sido expuestos con el patógeno y está compuesto principalmente por los linfocitos T y B (**Figura 8.6**) los cuales tienen la capacidad de distinguir y eliminar con mayor eficiencia al patógeno en particular y enfocar la respuesta inmunitaria de forma más enérgica contra él. Pero ¿Cómo logramos una respuesta frente a algo que no conocemos exactamente? A través de lo que denominamos **antígenos**. Un antígeno, es cualquier sustancia que el sistema inmunitario adaptativo puede reconocer y contra la cual puede generar una respuesta. Estos antígenos son generalmente peque-

¿Sabías qué?

Las bacterias también cuentan con un sistema inmunitario adaptativo. Aunque suene descabellado, a principios de los años 90 un grupo de investigadores de la Universidad de Alicante descubrió una bacteria que era capaz de guardar porciones de ADN de virus que la habían atacado para poder detectarlo y destruirlo en caso nuevos ataques de virus similares. A estas secuencias de ADN las denominaron CRISPR (del inglés: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) y se encuentran asociadas a una familia de proteínas llamadas CAS9, que tienen una función similar a unas “tijeras moleculares”, lo que le permite al sistema eliminar de manera específica el ADN de aquellos virus que la habían atacado en el pasado. Este sistema es una versión primitiva de sistema inmunitario adaptativo de los mamíferos, donde en lugar de antígenos el reconocimiento se da a partir de secuencias de ADN conocidas por la bacteria. En 2012, las científicas Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier adaptaron este sistema en el laboratorio y demostraron que se podía utilizar como herramienta para la modificación y delección de genes en el tratamiento de enfermedades congénitas, descubrimiento que les valió el premio Nobel en Química en el año 2020.

ñas porciones de proteínas, glucoproteínas o polisacáridos de agentes patógenos, pero también se pueden generar antígenos a partir de metales como el níquel, o incluso a fármacos como la penicilina y otras toxinas presentes en la naturaleza. En general, para que los linfocitos T y B sean capaces de reconocer a estos antígenos necesitan de la cooperación de un conjunto de células denominadas **células presentadoras de antígenos (CPA)**. Este grupo de células, entre las cuales encontramos a las células dendríticas y los macrófagos, como dijimos previamente, funcionan como un nexo entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Su función es la de **presentación de antígenos**, es decir, acercarlos a los linfocitos el antígeno para que ellos puedan luego fortalecer el tipo de respuesta y que la misma sea antígeno-específica. Al hacer el reconocimiento y la respuesta antígeno específica, la respuesta inmunitaria adaptativa permite al cuerpo vencer a aquellos patógenos que no fueron reconocidos por los PRR de células de la inmunidad innata o los mecanismos que efectuó esta última no fueron suficientes para terminar con la infección. Este tipo de inmunidad adaptativa resulta de vital importancia ya que le permite “recordar” aquellos patógenos que escaparon a la inmunidad

innata y generar una memoria para que la respuesta sea inmediata en caso de volvernos a encontrar con dicho patógeno.

Las células del sistema inmunitario se encuentran distribuidas a lo largo de todo el organismo, pero poseen una maduración sitio específica

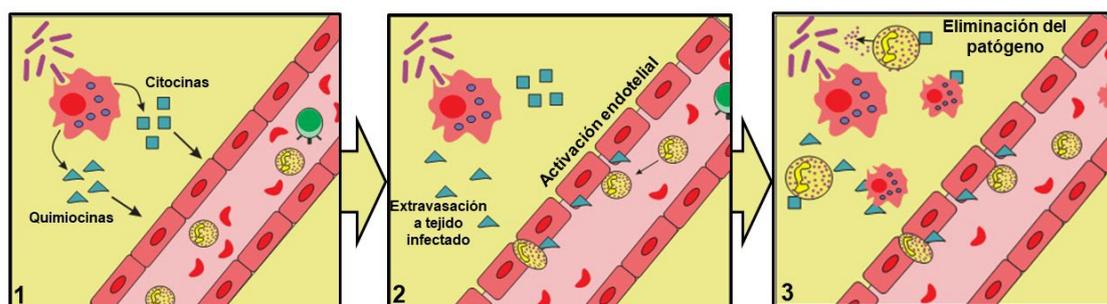
Tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa dependen de las actividades de los **leucocitos**. Dichas células se originan en la **médula ósea** y la mayoría se desarrollan y maduran ahí, y migran al resto de los tejidos periféricos para protegerlos, o simplemente circular por el torrente sanguíneo y por el sistema linfático, un sistema de vasos especializado encargado de drenar líquido extracelular y células libres desde los tejidos.

Así como fue explicado previamente en este capítulo, al igual que los eritrocitos, los leucocitos derivan de las **células primordiales hematopoyéticas pluripotenciales** de la médula ósea. Dichas células a su vez dan lugar a las células primordiales que tienen un potencial de desarrollo más limitado, pero de las cuales derivan las dos categorías principales de leucocitos: la línea **linfoide** y la línea **mieloide**. Un progenitor linfoide común da lugar a la línea linfoide de leucocitos, comprendida por los linfocitos citolíticos naturales (NK) y los linfocitos B y T. Por otra parte, un progenitor mieloide común da lugar a la línea mieloide, la cual comprende aquellas células circulantes en sangre, tales como los eritrocitos y los megacariocitos (de los cuales se desprenden las plaquetas), así como también el resto de los leucocitos como los monocitos, las células dendríticas, los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos.

Los linfocitos circulan en la sangre y la linfa, acumulándose en grandes números en los **tejidos u órganos linfoides**, que son básicamente agregados de linfocitos dentro de una red de células no linfoides. Los órganos linfoides se dividen en **órganos linfoides primarios** y **órganos linfoides secundarios**. Los órganos linfoides primarios son aquellos donde se lleva a cabo la generación y maduración de linfocitos, tales como la **médula ósea** y el **timo**, un órgano que se encuentra en la parte alta del tórax, por encima del corazón, mientras que los órganos linfoides secundarios son aquellos donde podemos encontrar linfocitos que, si bien ya fueron generados, aún no fueron expuestos a algún patógeno, y los llamados linfocitos “vírgenes”. Estos son los **ganglios linfáticos**, el **bazo** y los **tejidos linfoides de las mucosas** del intestino, de las vías respiratorias y las vías urogenitales. Los linfocitos B y T se originan en la médula ósea pero solamente los B terminan el proceso madurativo ahí. Los linfocitos T inmaduros migran hacia el timo, del cual se origina su nombre, y terminan su proceso madurativo y dicho órgano. Una vez finalizada su maduración, ambos tipos de linfocitos entran al torrente sanguíneo como linfocitos vírgenes maduros. Circulan a través de los tejidos linfoides secundarios hasta encontrarse con su antígeno correspondiente. Pero ¿Qué es un antígeno? ¿Cómo se generan? Para explicar esto primero debemos entender cómo funciona la respuesta inflamatoria mediada por el sistema inmunitario innato.

La mayoría de los patógenos invasores activan al sistema inmunitario innato y generan una respuesta inflamatoria

Si bien la piel y los epitelios mucosos no son considerados parte del sistema inmunitario, cabe destacar que son la principal barrera física y química del organismo. Para que un patógeno colonice y genere una infección, debe primero romper con esta barrera o encontrar alguna herida en la misma para poder ingresar al organismo. Aquellos microorganismos que logran vencer esta barrera se van a encontrar con macrófagos residentes en este tejido y van a ser los primeros en generar una respuesta inmunitaria inmediata. Cuando los PRR presentes en la membrana plasmática de los macrófagos se unan a alguno de los PAMP descritos el macrófago va a proceder a endocitar al patógeno y unirle unas vesículas en su interior que contienen especies reactivas del oxígeno (ROS), las cuales son tóxicas para la mayoría de los microorganismos, y una batería de enzimas llamadas granzimas y perforinas que le permiten degradar por completo al patógeno en cuestión. Hay que tener en cuenta que en un proceso de infección los tiempos apremian, ya que los microorganismos poseen tiempos de división celular mucho menores que las células de un mamífero. Con lo cual, este mecanismo por parte del macrófago significa solamente la primera batalla contra el invasor. Es por ello que, paralelamente a la fagocitosis del patógeno, el macrófago ya activo pone en juego dos mecanismos diferentes para la eliminación del patógeno: Por un lado toma los antígenos generados a partir de la fagocitosis del patógeno y los presenta en su membrana plasmática para activar la inmunidad adaptativa, así como también comienza a secretar una serie de proteínas denominadas **citocinas** y **quimiocinas**. Las citocinas son proteínas secretadas por las células del sistema inmunitario que afectan directamente a la conducta de células cercanas que posean receptores apropiados para las mismas. Las quimiocinas en cambio tienen una función quimioattractante, es decir, que actúan como una señal química que permite atraer principalmente células del sistema inmune que posean receptores de esta quimiocina, como los neutrófilos y los monocitos circulantes en sangre, los cuales al entrar al tejido se activan y se transforman en los que conocemos como macrófagos. Ahora ¿Cómo se enteran estas células de que hay una infección? Como se observa en la **Figura 8.7**, tanto las citocinas como las quimiocinas activan el tejido endotelial vascular, engrosando la pared del vaso sanguíneo y permitiendo que aquellos leucocitos que estén circulando por la sangre se desplacen lentamente por la superficie vascular y favoreciendo así la infiltración de estas células desde la sangre hacia el tejido infectado.

Figura 8.7. La infección desencadena una respuesta inflamatoria

Nota. 1) Cuando el macrófago se encuentra con un patógeno invasor, comienza a liberar citocinas y quimiocinas para “alertar” al resto de las células del sistema inmunitario de que efectivamente hay una infección. 2) Estas proteínas generan cambios en las paredes del endotelio vascular que permiten la extravasación de todos aquellos leucocitos con receptores para dichas proteínas que se encuentren circulando por la zona desde la sangre, tales como los monocitos y los neutrófilos, hacia el tejido infectado. 3) Una vez en el tejido infectado, los neutrófilos provenientes del torrente sanguíneo se activan debido a las citocinas presentes en el tejido y comienzan a liberar enzimas y sustancias químicas que contienen en sus gránulos internos y de esta forma permiten la eliminación del patógeno

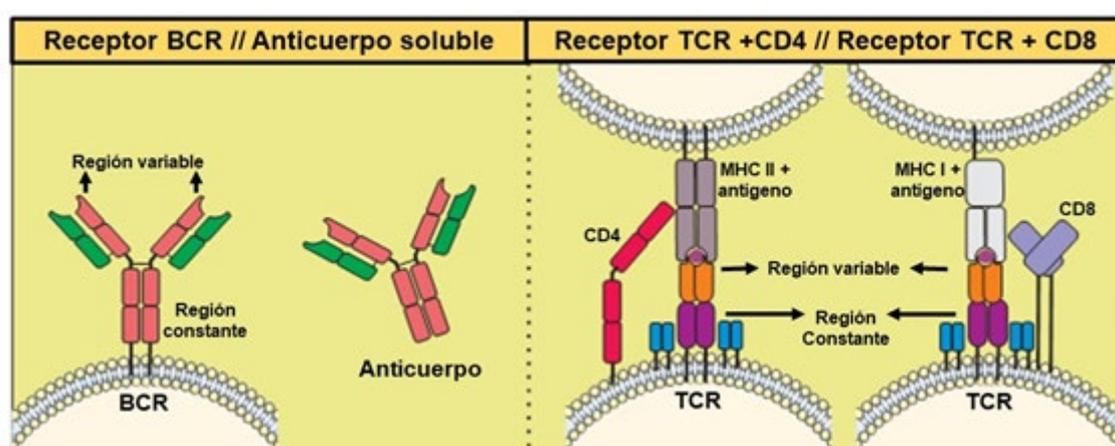
Este mecanismo marca el comienzo de un proceso llamado **inflamación**. La inflamación de un tejido infectado genera un conjunto de efectos que resultan beneficiosos para combatir la infección. Por un lado, se reclutan células de la inmunidad innata para eliminar al patógeno de una forma directa, mientras que además se incrementa el flujo de microorganismos y CPA hacia los tejidos linfoides cercanos, donde activan a los linfocitos e inician la respuesta inmunitaria adaptativa.

¿Se acuerdan qué cuando vimos eritrosedimentación explicamos que ante un proceso inflamatorio el hígado aumentaba la síntesis de proteínas, y eso aumentaba la velocidad de eritrosedimentación? Si la inflamación local es muy fuerte y la fagocitosis de bacterias no es suficiente se puede desencadenar lo que se conoce como una inflamación de tipo aguda, la cual involucra un conjunto de proteínas que se producen en el hígado llamadas **proteínas de complemento**. Estas proteínas se liberan al torrente sanguíneo y tienen como función principal generar poros en la pared celular de los microorganismos (pero no sobre las células propias del organismo), facilitando así su degradación por parte de los macrófagos y los neutrófilos.

A simple vista, podemos reconocer un sitio de inflamación, debido a que se caracteriza por cumplir con cuatro características: **calor, dolor, rubor e hinchazón**. Todas ellas se deben al efecto que tienen las citocinas y las células del sistema inmunitario sobre el sitio de infección. La dilatación y el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos en el sitio de infección llevan al aumento del flujo sanguíneo local y a la acumulación de líquido en el tejido, explicando el incremento de la temperatura, el enrojecimiento y la hinchazón. Las citocinas inflamatorias son las encargadas de modificar el endotelio vascular para que los leucocitos circulantes puedan detectar el sitio de infección e infiltrarse en el tejido. Las más importantes son las interleucinas 1 β (IL-1 β) y 6 (IL-6), y el Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α , por sus siglas en inglés: *Tumor Necrosis Factor*).

El sistema inmunitario adaptativo posee un complejo sistema de reconocimiento de antígenos

Si bien existe una clara diferencia entre el sistema inmunitario innato y el adaptativo, cabe destacar que no se trata de sistemas independientes. En la mayoría de los casos, ambos sistemas inmunitarios actúan en conjunto para elaborar una respuesta más eficiente y compleja. Dentro del sistema inmunitario adaptativo existen dos familias de linfocitos, los **linfocitos B** y los **linfocitos T**, cada una con funciones diferentes y con receptores de antígenos específicos. Cuando un antígeno se une a un receptor de linfocito B (receptores BCR), el linfocito comienza a proliferar y diferenciarse en una célula plasmática, las cuales se van a encargar de producir unas proteínas conocidas como **inmunoglobulinas (Ig)** o **anticuerpos**. Como se puede observar en la **Figura 8.8**, estas proteínas son la forma secretada del receptor BCR de los linfocitos B y tienen la capacidad de reconocimiento antigénico específico, debido a que se encuentran compuestos por dos regiones principales: una región **variable** que es la que se encarga de unirse de manera específica a una variedad seleccionada de antígenos, y una región **constante** que emprende las funciones efectoras y le permite ser reconocido por las diferentes células del sistema inmunitario innato del organismo. Esta última tiene cinco formas principales o isotipos, cada una de las cuales se especializa en activar diferentes mecanismos efectoras: **Inmunoglobulina M (IgM)**, **Inmunoglobulina D (IgD)**, **Inmunoglobulina A (IgA)**, **Inmunoglobulina E (IgE)** e **Inmunoglobulina G (IgG)**. Las más abundantes en el organismo son las IgG, las cuales se encuentran distribuidas por todo el organismo, mientras que el resto tienen una localización más tejido-específica. Las IgA por ejemplo se van a encontrar principalmente en las mucosas y secreciones como la leche materna, mientras que las IgM dentro de los órganos linfoides secundarios. La IgE se asocia principalmente a procesos alérgicos y parasitarios. Esto se debe a que los mastocitos tienen en su membrana receptores de alta afinidad para la porción constante de dicha Inmunoglobulina (Receptor *FcεRI*). Así, cuando los Linfocitos B liberan IgE, esta se une a la membrana de los mastocitos, activándolos, y generando la respuesta alérgica. También es importante recordar que la IgG es la única capaz de atravesar la barrera placentaria, otorgándole defensas al bebé (de aquellas infecciones que haya atravesado la madre y contra la cuales haya generado anticuerpos). Como vimos anteriormente en el mismo capítulo, el pasaje de la IgG por la barrera placentaria está implicado en la *eritroblastosis fetal* por incompatibilidad Rh.

Figura 8.8. Estructura de los receptores BCR (y anticuerpos) y TCR

Nota. Los linfocitos B poseen receptores BCR, conformados por dos cadenas, una pesada (rosa) y una ligera (verde), que reconocen el antígeno de una forma específica, señal que le permite continuar con la proliferación y desarrollarse en una célula plasmática, la cual va a comenzar a secretar una forma soluble de su receptor llamada anticuerpos. Los linfocitos T en cambio, poseen un receptor TCR el cual se encuentra anclado a membrana y puede estar flanqueado por dos proteínas de superficie diferentes, CD4 y CD8, las cuales poseen especificidad por los MHC II y MHC I, respectivamente, y determinan la funcionalidad del receptor y del linfocito en cuestión.

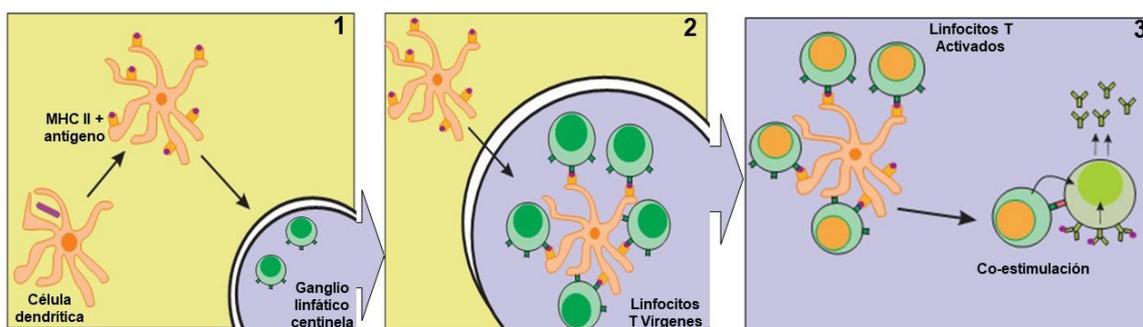
El receptor de antígeno de las células T o receptor de células T (TCR), posee una relación estrecha con las inmunoglobulinas, pero es muy diferente en su estructura y en sus propiedades de reconocimiento. Una vez que un T es activado por el reconocimiento de un antígeno, este prolifera y se diferencia a uno de sus varios tipos de linfocitos T efectores funcionales. Si bien la variedad de linfocitos es bastante amplia, podemos agruparlos en dos grandes clases: Linfocitos citotóxicos y linfocitos cooperadores. Los **linfocitos citotóxicos (LT CD8+)**, poseen una proteína denominada CD8 flanqueando a su TCR y se encargan de eliminar células infectadas por virus u otros microorganismos intracelulares. Los **linfocitos cooperadores (LT CD4+)** en cambio, poseen a la proteína CD4 flanqueando a su TCR y se encargan de proporcionar señales esenciales que permiten la activación de células B estimuladas por antígeno para que se diferencien y comiencen a producir anticuerpos, así como también pueden producir señales para favorecer la proliferación de ciertos tipos de células inmunitarias o incluso la activación de macrófagos para matar agentes patógenos fagocitados de forma más eficiente. Es decir, como anticipa su nombre, los linfocitos citotóxicos eliminan a la célula que presenta el antígeno, mientras que los linfocitos cooperadores ayudan a la activación de otras células inmunitarias. Cabe destacar que dentro de la familia de los linfocitos CD4 se encuentran los **linfocitos reguladores (LT reg)**, los cuales tienen la capacidad de suprimir la actividad de otros linfocitos y ayudan a controlar las respuestas inmunitarias.

Cabe aclarar que los linfocitos T no son capaces de secretar una forma soluble de su receptor, sino que el TCR permanece todo el tiempo anclado a su membrana. Para que dichos receptores puedan reconocer un antígeno, necesitan este último se encuentre unido a un tipo particular de proteína de superficie celular. Estas son las glucoproteínas de membrana conocidas como **complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)**, las cuales poseen dos formas diferentes: las **MHC clase I** y las **MHC clase II**. Los MHC de clase I se encuentran presentes en todas las células nucleadas del organismo y solamente puede ser reconocido por los Linfocitos T citotóxicos. De esta forma,

cualquier célula del organismo que se encuentre invadida por algún virus intracelular, puede presentar una porción del mismo sobre su MHC I y “avisarle” a los linfocitos T citotóxicos de que se encuentran infectadas (unión entre CMHI y CD8), para que esta última las elimine antes de que la infección prospere e invada a otras células. Los MHC de clase II en cambio, solo se encuentran presentes en la membrana de las CPA, como las células dendríticas y los macrófagos, y pueden ser reconocidos únicamente por los linfocitos T CD4+, los cuales luego activarán a los linfocitos B y que estos comiencen a producir anticuerpos para combatir la infección.

Como vimos al inicio del capítulo, existen varias clases de antígenos dependiendo de la naturaleza de los mismos, los cuales podemos dividirlos en dos grandes grupos dependiendo de su capacidad de generar memoria inmunológica o no: Los **antígenos T independientes** y los **antígenos T dependientes**. Los antígenos T independientes son poco comunes y son capaces de activar a los linfocitos B para producir anticuerpos sin la ayuda de los linfocitos T y no son capaces de generar memoria inmunológica. Los antígenos T dependientes son los que requieren si o si de la participación de un linfocito T para la activación de anticuerpos y son capaces de generar memoria inmunológica. Durante una respuesta inflamatoria, las células presentadoras de antígenos que se encontraban presentes en el sitio de infección, van a migrar hacia los ganglios linfáticos cercanos donde van a presentar sus antígenos tanto a los linfocitos B como a los linfocitos T. Los linfocitos T CD4 o cooperadores, una vez que se encontraron con un antígeno van a co-estimular a los linfocitos B para que comiencen a producir anticuerpos contra el patógeno en cuestión (**Figura 8.9**).

Figura 8.9. Activación de los linfocitos T a partir de una célula presentadora de antígenos.



Nota. 1) Las células dendríticas fagocitan al patógeno y comienzan a generar antígenos, los cuales presentan en su membrana a partir de un MHC clase II. 2) Luego, migran hacia el ganglio centinela más cercano donde va a ser reconocido por los linfocitos T CD4 cooperadores vírgenes. 3) Dichos linfocitos T CD4 cooperadores, al reconocer el antígeno, se van a activar y co-estimular los linfocitos B para que comiencen a secretar anticuerpos contra el antígeno en cuestión.

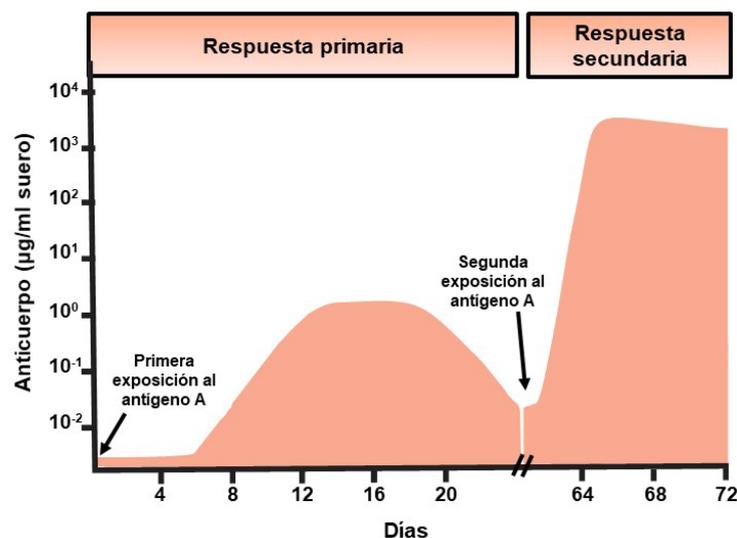
La primera respuesta adaptativa a un agente patógeno ocurre varios días después de que empieza la infección, y el sistema inmunitario la ha detectado. Casi todos los linfocitos generados para combatirla mueren una vez eliminada la infección, pero un grupo de linfocitos T y B específicos para ese antígeno se diferencian a **células de memoria** las cuales van a residir en los ganglios en pequeñas poblaciones y van a permitir una respuesta inmediata si el organismo se vuelve a exponer al patógeno que acaba de eliminar. La memoria inmunitaria es clara cuando se compara la respuesta de anticuerpos de un individuo a una primera exposición con el antígeno (Inmunización primaria), con la respuesta que desencadena el mismo organismo

cuando se vuelve a encontrar con el mismo antígeno (Inmunización secundaria). Como se observa en la **Figura 8.10**, en un primer encuentro con el antígeno A, no vamos a encontrar anticuerpos específicos en suero contra el mismo hasta 4 a 7 días después del momento del primer encuentro contra el mismo. En cambio, en un segundo encuentro con el antígeno A, la respuesta es más rápida y fuerte debido a que ya contamos con células de memoria que van a producir anticuerpos contra el antígeno A. Además, el isotipo de inmunoglobulina cambia, en la respuesta primaria predomina la IgM, mientras que en la respuesta secundaria predomina la IgG. Otra diferencia, es que mientras en la respuesta primaria, la IgM tiene su pico a los 12-15 días post infección y luego cae, la IgG perdura en el tiempo. Conocer esto es de fundamental importancia para cuando se evalúa clínicamente un proceso infeccioso. Muchas veces se pide lo que se conoce como “par serológico”, que es justamente la IgM inicial y a los 15 días, para corroborar si se produjo el pico debido a la presencia de una infección. Por otro lado, si yo quiero conocer si una persona ha desarrollado una respuesta inmune por una infección pasada o por una vacunación, medimos la IgG. La IgG positiva me habla de la presencia de defensa contra un antígeno dado.

¿Sabías qué?

Durante el embarazo se realizan trimestralmente pruebas serológicas buscando IgM e IgG contra diferentes agentes infecciosos que pueden causar alteraciones del curso normal del embarazo. Por ejemplo, si una mujer embarazada tiene IgG positiva contra el parásito de la toxoplasmosis, se quedará tranquila porque le pasará sus defensas al bebé (¡la IgG atraviesa la barrera placentaria!). Por otro lado, si la IgM da positiva, significa que está cursando la enfermedad.

Figura 8.10. Respuesta primaria y respuesta secundaria frente a un antígeno

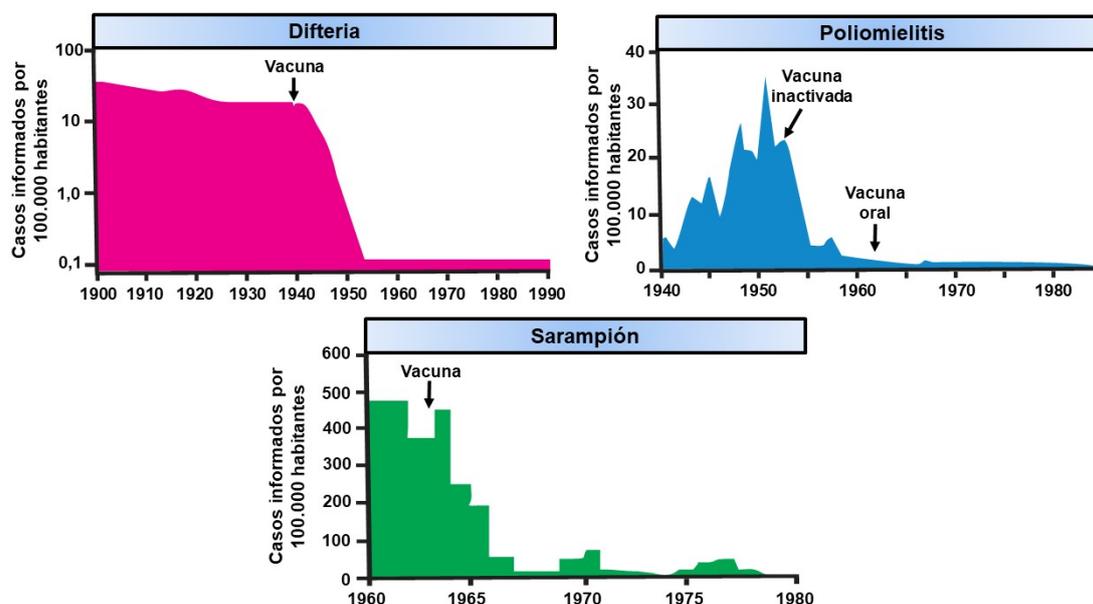


Nota. En una primera exposición con el antígeno A, el sistema inmunitario comienza a generar anticuerpos contra el mismo los cuales comienzan a detectarse en sangre luego de 4 a 7 días de iniciada la respuesta contra la infección (Respuesta primaria). Una vez eliminada la infección, unos pocos linfocitos T y B de memoria residen en los ganglios linfáticos y permiten que frente a una nueva exposición contra el antígeno A, la generación y detección de anticuerpos en sangre sea mucho más rápida que durante la primera exposición (Respuesta secundaria).

Las vacunas permiten activar al sistema inmunitario adaptativo y generar una respuesta secundaria rápida y eficaz

Uno de los objetivos principales de la inmunología moderna del siglo XVII en adelante, fue y sigue siendo el poder disminuir la letalidad de las enfermedades infecciosas a partir de diferentes estrategias que nos permitan hacerle frente de una forma rápida y eficaz. Las dos contribuciones más importantes a la salud pública de los últimos 100 años fueron la mejora de las condiciones sanitarias y la vacunación, las cuales en conjunto lograron reducir abruptamente los decesos por enfermedades infecciosas. La **vacuna** es un término acuñado por *Edward Jenner*, padre de la inmunología moderna, quien descubrió la forma de estimular la respuesta inmunológica adaptativa de un organismo para prevenir una futura infección con el virus causante de la viruela (*Variola Virus*). La viruela se caracterizaba por generar erupciones en la piel en forma de pústulas y significó la muerte de millones de personas a lo largo del siglo XVIII. *Edward Jenner* observó que las mujeres que ordeñaban vacas eran generalmente inmunes a la viruela y postuló que el contacto durante el ordeño con el pus de las ampollas de las vacas (conteniendo el virus de la viruela bovina) las protegía de la viruela humana. Así fue como el 14 de mayo de 1796, probó esta hipótesis raspando el pus de las ampollas de viruela en las manos de *Sarah Nelmes*, una lechera infectada con la viruela vacuna, y lo inoculó en un niño de ocho años, confiriéndole inmunidad contra la viruela humana, siendo uno de los primeros casos descritos de vacunación en la historia de la humanidad. Si volvemos a la sección anterior, lo que hizo *Edward Jenner* fue generar una **respuesta primaria** sin la necesidad de presentarle el patógeno al sistema inmunitario adaptativo para que, en caso de que el niño se encuentre con el virus de la viruela humano, este ya pueda ser reconocido por el sistema inmunitario y desencadene una **respuesta secundaria** mucho más rápida que evite la infección. En pocas palabras, logramos una memoria inmunológica antígeno específica contra un patógeno en particular sin la necesidad de transitar una enfermedad.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es que a mayor propagación del patógeno infeccioso, mayores serán las probabilidades de que se generen mutaciones en su ADN y surjan lo que conocemos como variantes nuevas del mismo patógeno. Dichas mutaciones pueden generar que el antígeno contra el cual generamos anticuerpos se modifique, que el patógeno ya no sea reconocido por nuestras células de memoria y de esta forma pueda evadir la inmunidad que generamos a través de la vacunación. ¿Cómo podemos evitar esto? Un fenómeno importante para destacar es el de la **inmunidad en rebaño** o **inmunidad poblacional**. Cuando una gran parte de la población se encuentra vacunada contra un patógeno en particular, la propagación de este disminuye considerablemente y se genera una inmunidad colectiva que protege también a aquellos que aún no fueron vacunados. Para evitar esto, es crucial que las campañas de vacunación sean rápidas y que alcancen a la mayor cantidad de personas posibles, para así disminuir su propagación y con ello las posibilidades de que el patógeno pueda generar variantes que escapen a la vacuna disminuyan considerablemente hasta alcanzar la erradicación de la enfermedad (**Figura 8.11**).

Figura 8.11. Campañas de vacunación exitosas

Nota. Cantidad de casos informados por 100.000 habitantes a lo largo de los años para la difteria (Rosa), la poliomielitis (Azul) y el sarampión (Verde). En cada caso, se puede observar como la cantidad de casos disminuye considerablemente luego de la vacunación masiva de habitantes, hasta el punto de su cuasi erradicación.

Con el correr de los años la inmunología moderna fue desarrollando diferentes estrategias de vacunación, todas basadas en el mismo principio: obtener inmunidad a largo plazo y evitar el desarrollo de la enfermedad para finalmente erradicar al patógeno en cuestión. Dichas estrategias fueron cambiando junto con la tecnología disponible para el desarrollo de las vacunas y hoy en día podemos hablar de tres métodos principales para el diseño de una vacuna. La diferencia radica en qué componentes le agregamos para que el sistema inmunitario adaptativo comience a generar anticuerpos contra el patógeno. Las mismas pueden ser utilizando virus o bacterias **íntegros**; utilizando solo los **fragmentos** del agente patógeno que inducen la respuesta del sistema inmunitario; o solamente el **material genético** que contiene las instrucciones para fabricar proteínas específicas y no todo el virus. Dentro de las vacunas que utilizan virus o bacterias íntegros, podemos encontrar tres tipos diferentes:

Vacunas inactivadas: Son aquellas en las cuales se aísla el virus o la bacteria patógenos y se inactivan o destruyen por medio de sustancias químicas. Esta estrategia es una de las más antiguas y de las más utilizadas ya que resulta una forma simple y directa de inmunización contra el patógeno en cuestión. La desventaja es que los tiempos de fabricación suelen ser largos y por lo general es necesario aplicar más de una dosis para alcanzar la inmunidad total.

Vacunas atenuadas: Son aquellas donde se utilizan los virus patógenos o alguno similar y se mantienen activos pero debilitados. Este tipo de vacunas (como la triple viral: sarampión-paperas-rubeola (SPR) tienen una estrategia similar a las vacunas inactivadas y permite su producción en grandes cantidades.

Vacunas basadas en vectores víricos: Esta tecnología es una de las más novedosas y consiste en utilizar un virus inocuo o vectores víricos para transportar proteínas del agente pa-

tógeno de interés. La estrategia de esta tecnología radica en que el vector vírico introduce la proteína en células del organismo y estas lo fragmentan y presentan al sistema inmunitario adaptativo. La ventaja de este tipo de vacunas es que se pueden desarrollar rápidamente y son más seguras que aquellas que utilizan al patógeno atenuado.

Las vacunas donde se utiliza el material genético que contiene las instrucciones para fabricar proteínas específicas son de las modernas que se desarrollan en el mercado y consisten en utilizar moléculas de ADN y ARN con el fin de que estas fabriquen la proteína que deseamos que sea reconocida por el sistema inmunitario y contra la cual generamos una respuesta. Si bien estas vacunas no son muy comunes, el proceso de fabricación de estas es muy rápido y seguro. Durante la pandemia del COVID-19, se comenzaron a producir con mayor frecuencia y permitieron acortar los tiempos de producción y aprobación de las vacunas, y disminuir así la propagación del virus.

Por último, antes de finalizar el capítulo podríamos clasificar a la respuesta inmune en activa y pasiva (en función de que el organismo produzca o no los anticuerpos), y cada una de ellas en artificial y natural. En la respuesta inmune activa, el sistema inmunitario adaptativo se ve desafiado a generar anticuerpos contra un antígeno, siendo natural en el caso de habernos infectado con el patógeno o artificial si se debe a la aplicación de una vacuna. Mientras que en la inmunidad pasiva recibimos directamente los anticuerpos contra el patógeno y nuestro sistema inmunitario adaptativo no desarrolla una respuesta propia. La inmunidad pasiva natural se debe al pasaje de anticuerpos por la barrera placentaria y la lactancia, mientras que la respuesta inmune pasiva artificial se debe a la aplicación de sueros de organismos que ya hayan atravesado una infección con el patógeno y posean IgG plasmática contra el mismo (ya sean policlonales, es decir anticuerpos para más de un antígeno del mismo patógeno; o monoclonales, con anticuerpos específicos contra un antígeno del patógeno en particular).

El estudiante puede encontrar un video explicativo en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128627> realizado por el docente de la Cátedra de Fisiología *Eric Crocci*.

¿Cuál es la diferencia entre aplicar una vacuna y un Suero?

Claramente la diferencia se encuentra en el tiempo en el que el individuo obtiene los anticuerpos. En las vacunas, el individuo los tiene que producir, por lo cual la función principal radica en estimular el sistema inmunitario adaptativo a generar sus propias defensas, lo cual puede llevar entre 4 a 7 días en generar una respuesta. En cambio, cuando se utilizan sueros de otros organismos, estamos aplicando directamente los anticuerpos contra el patógeno en cuestión, generando una respuesta mucho más rápida pero que no genera memoria inmunológica. Un ejemplo de esto último sería la inmunización contra el tétanos. En casos que una persona no tenga su esquema de vacunación al día y sufra una herida con material que pueda estar contaminado, se le aplicará el Suero para que tenga una defensa inmediata y se completará el esquema de vacunación.

Grupos sanguíneos

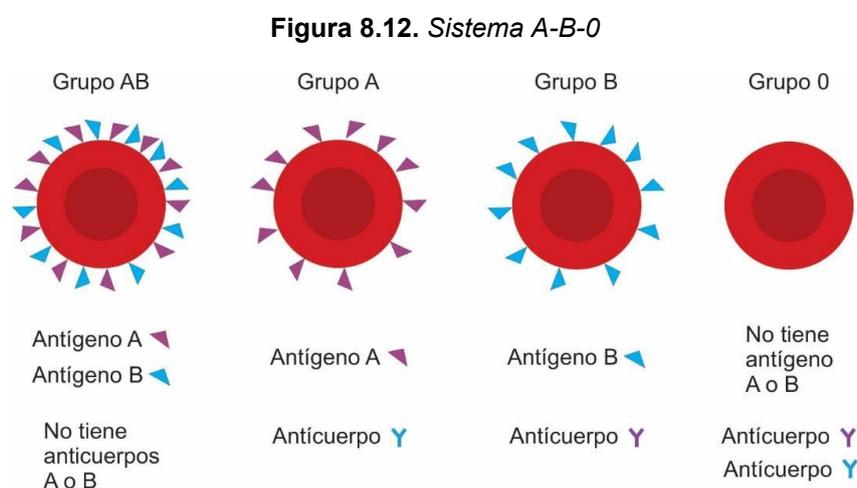
A partir de las primeras transfusiones realizadas entre individuos se pudo observar que las membranas de las células sanguíneas tienen cientos de antígenos distintos que pueden desencadenar una reacción inmunitaria. La mayoría de estos tienen una antigenicidad débil, pero existen dos grupos de antígenos capaces de provocar distintas reacciones transfusionales con significancia clínica. Estos son el sistema **ABO** y el sistema **Rh**.

Sistema A-B-0

El grupo sanguíneo de un individuo está determinado por la presencia y/o ausencia de antígenos, denominados aglutinógenos, del sistema ABO en los glóbulos rojos. Estos son oligosacáridos (azúcares) unidos a proteínas o lípidos de las membranas de los eritrocitos, que tienen capacidad de inducir una reacción antígeno-anticuerpo de tipo aglutinante.

Es así como una persona del grupo sanguíneo A posee en la membrana de sus eritrocitos el antígeno tipo A, mientras que una persona del grupo sanguíneo B posee el antígeno tipo B. La presencia de ambos antígenos determina que sea del grupo sanguíneo AB, y la ausencia de ambos, del grupo 0.

Ahora bien, además de la presencia o ausencia de los antígenos A y/o B, cada grupo sanguíneo posee anticuerpos, del tipo aglutininas, “contra” el antígeno que no está presente en sus eritrocitos. Por lo que en el plasma sanguíneo de un individuo del grupo A se encuentran anticuerpos anti-B y en plasma de una persona del grupo B se encuentran anticuerpos anti-A. En el caso del grupo 0, como no posee ninguno de los antígenos, en el plasma se encuentran los dos tipos de aglutininas, anti-A y anti-B. Lo contrario sucede en el grupo AB que carece de las mismas. En la **Figura 8.12** pueden observar cada grupo sanguíneo con los antígenos eritrocitarios y anticuerpos plasmáticos correspondientes.



Nota. Esquema en el que se visualiza los antígenos presentes en la membrana de los glóbulos rojos (que determinan el grupo sanguíneo) y el anticuerpo circulante.

Se conoce que estos anticuerpos aparecen luego del nacimiento, y tienen un título máximo a los 8-10 años de vida. Como estudiamos en sistema inmune, para la síntesis de inmunoglobulinas se requiere la exposición previa al antígeno. Esto nos lleva a preguntarnos, ¿por qué existen anticuerpos en el plasma para antígenos que no están presentes en nuestro organismo? Esto sucede a través de la exposición previa a antígenos similares presentes en alimentos, bacterias o partículas de polen durante el desarrollo inmunitario del individuo.

Para concluir, si una persona de un grupo sanguíneo determinado recibe sangre o glóbulos rojos de otro grupo, se desencadena una respuesta inmunitaria que determinará aglutinación de los eritrocitos y destrucción intravascular de los mismos (hemólisis) con consecuencias clínicas muy graves (ver más adelante en anemias). Es por esto, que la transfusión de sangre o derivados requiere, además de la determinación del grupo y factor, de pruebas de compatibilidad entre el paciente receptor y el donante.

Factor Rh

Otra variable importante a tener en cuenta cuando hablamos de compatibilidad sanguínea es el factor Rh ("Reshus"). Hay muchos tipos de antígenos pertenecientes a este sistema, dentro de los cuales son más importantes los antígenos D, C, c, E y e. Para simplificar nos centraremos en el antígeno D ya que es el más prevalente en la población y el más inmunogénico.

La presencia o ausencia del antígeno D en la membrana de los glóbulos rojos determina que un individuo sea Rh positivo o Rh negativo. La gran diferencia que tiene con el sistema A-B-0 es que en el plasma de los individuos Rh negativos raramente se encuentran aglutininas anti-D de forma espontánea. Para que esto suceda la persona tuvo que haber estado expuesta a eritrocitos RhD positivos.

Conocer este factor es de gran interés clínico tanto para la terapia transfusional como para el control obstétrico de rutina, ya que son los responsables de la patogenia de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

Enfermedad hemolítica del recién nacido

Es una afección en la cual se generan anticuerpos maternos contra antígenos de los eritrocitos fetales o del recién nacido. Ocurre ante incompatibilidad sanguínea, lo más frecuente, por incompatibilidad Rh.

El factor Rh tiene una herencia autosómica dominante, es decir, que la presencia del antígeno D en uno de los progenitores determina que se herede y se exprese en la descendencia. Es por esto, que ante un padre Rh positivo y una madre Rh negativa, el feto heredará el antígeno D produciendo una incompatibilidad materno fetal.

El riesgo existe ante la exposición de la madre Rh negativa a dichos antígenos durante el embarazo y/o parto generando una sensibilización con producción de anticuerpos. Estos son del tipo IgG, por lo que pueden atravesar la placenta, produciendo aglutinación y lisis de los

eritrocitos fetales. Generalmente la reacción hemolítica ocurre a partir de la segunda gestación, ya que, como hemos visto anteriormente las personas con factor Rh negativo no tienen espontáneamente anticuerpos anti- D, sino que los adquieren previa exposición al antígeno.

Hoy en día se previene la sensibilización materna administrando gammaglobulina anti-D a la semana 28 del embarazo de madres Rh negativas. De esta manera, a partir de la inmunización pasiva, se evita la respuesta inmunitaria adquirida de la madre (no se genera memoria inmunológica). La gammaglobulina anti-D debe administrarse en cada gestación previa al parto, como también en otras situaciones obstétricas donde puede existir el riesgo de contaminación de sangre, como por ejemplo el aborto y el embarazo ectópico.

Anexo: Anemias

Definimos anemia como la disminución de la cantidad de glóbulos rojos y/o la concentración de hemoglobina dentro de ellos, que resulta en un menor aporte de oxígeno a las células. En la práctica clínica se utiliza la concentración de hemoglobina para el diagnóstico de esta entidad. Es así como la Organización Mundial de la Salud (OMS) define anemia cuando la concentración de hemoglobina es <13 gr/dL en hombres y <12 gr/dL en mujeres. En algunas situaciones, como el embarazo, existe un aumento del volumen plasmático que genera una anemia dilucional. Por lo que, en las gestantes, se define anemia con concentraciones de hemoglobina <11 gr/dL.

No podemos hablar de anemia como una patología en sí misma, si no que se trata de un síndrome clínico que puede tener múltiples causas etiológicas. Con “síndrome” nos referimos a un conjunto de signos y síntomas que se presentan juntos y son característicos de un cuadro patológico determinado. En este caso, las manifestaciones del síndrome anémico se producen como consecuencia de la hipoxia celular y de los distintos mecanismos compensadores que se ponen en marcha. Si bien algunos sistemas no los han estudiado aún, pensemos ¿qué mecanismos fisiológicos pueden activarse en pos de optimizar la llegada de oxígeno a todo el organismo?

En primer lugar, ante la disminución de la concentración de hemoglobina, esta disminuye su afinidad por el oxígeno aumentando la capacidad de cederlo a nivel de los tejidos, produciéndose una desviación a la derecha de la curva de saturación de hemoglobina (*ver Capítulo 10*). En segundo lugar, existe una redistribución del flujo sanguíneo priorizando la llegada de sangre a órganos tales como corazón y cerebro, y disminuyendo el flujo en otros, como piel y riñones. Por último, en situaciones de anemia grave, se produce aumento del bombeo cardíaco, esto es aumento del volumen minuto cardíaco a partir de la disminución de la poscarga (por menor viscosidad sanguínea y por ende menor resistencia periférica), y un aumento del inotropismo y de la frecuencia cardíaca (*ver Capítulo 9*).

Respecto al cuadro clínico la anemia se caracteriza por presentar palidez mucocutánea, astenia o fatiga generalizada, falta de concentración y memoria, tendencia al sueño, y en casos más severos, taquicardia con palpitaciones y disnea o sensación de falta de aire, entre otros.

En cuanto a la etiología existen numerosas causas que determinan una disminución de la masa eritrocitaria circulante. Para facilitar su comprensión y el estudio posterior, se las clasifica según la morfología eritrocitaria utilizando los índices hematimétricos. Es así como podemos ordenarlas en tres grandes grupos: anemias microcíticas hipocrómicas, anemias normocíticas normocrómicas y anemias macrocíticas.

A continuación, haremos una revisión simple de los distintos grupos de anemias y explicaremos brevemente las más frecuentes y/o relevantes en la práctica clínica.

Anemia microcítica hipocrómica

Este grupo de anemias se caracteriza por presentar eritrocitos pequeños y con poca hemoglobina. En el hemograma vamos a encontrar:

- Concentración de hemoglobina en sangre disminuida
- Recuento globular disminuido
- Hematocrito disminuido
- Índices hematimétricos: VCM <80 μm^3 , HCM <27 pg, CHCM <32%

Las causas de este tipo de anemias están relacionadas con alteraciones en la formación de hemoglobina, ya sea por carencia de hierro como en el caso de la anemia ferropénica, o alteraciones genéticas en las cadenas globinas como ocurre en la talasemia.

La *anemia ferropénica* se debe a una eritropoyesis deficiente por falta o disminución del hierro disponible en el organismo. Esto puede ocurrir por una falta de aporte debido a una ingesta insuficiente, por mala absorción de este a nivel intestinal, por pérdidas aumentadas (sangrados crónicos genitales o digestivos) o aumento de los requerimientos de hierro.

Recuerden que el hierro es fundamental para la síntesis del grupo hemo, estructura central de las cadenas globina que forman la hemoglobina. Si las reservas de este elemento son bajas, la síntesis de hemoglobina se va a ver afectada ocasionando una disminución de la producción de glóbulos rojos en la médula ósea, los cuales serán de menor tamaño y con una menor cantidad de hemoglobina.

El déficit de hierro es la principal causa de anemia y su prevalencia es mayor en niños y mujeres con capacidad de gestar. Cerca del 25% de la población mundial posee deficiencia de hierro considerándose un problema de salud pública. Este porcentaje es mayor en países en vías de desarrollo y en regiones con un bajo nivel socioeconómico, donde la principal causa radica en la falta de ingesta de hierro por malnutrición que se evidencia en etapas con un mayor requerimiento de hierro (como ocurre en etapas de crecimiento y embarazo) y en el caso de las mujeres, con las pérdidas menstruales.

En Argentina, según la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (2005), el 16% de los menores de 5 años, 35% de los niños de 6-24 meses de edad y 20% de las mujeres con capacidad

de gestar tienen anemia. A partir de esto se han tomado algunas medidas de salud pública en pos de disminuir la prevalencia de anemia, como la fortificación de alimentos con hierro, garantizar la suplementación con sulfato ferroso de las mujeres embarazadas y niños menores de 5 años, o la ligadura tardía del cordón umbilical en el momento del nacimiento.

Anemia normocítica normocrómica

En este caso los eritrocitos son normales en cuanto a volumen y concentración de hemoglobina dentro de ellos, siendo el determinante de la anemia, la disminución de la cantidad de estos. Son “pocos pero buenos”. En el hemograma vamos a encontrar:

- Concentración de hemoglobina en sangre disminuida
- Recuento globular disminuido
- Hematocrito disminuido
- Índices hematimétricos: VCM 80-100 μm^3 , HCM 27-31 pg, CHCM 32-36%

En este grupo podemos encontrar varios tipos de anemias con fisiopatologías muy diversas como:

- Anemia posterior a un episodio de hemorragia aguda, donde existe una pérdida importante de todos los componentes de la sangre incluyendo los eritrocitos;
- Anemias hemolíticas, en las que, por alteraciones genéticas que afectan la estructura de las membranas de los eritrocitos y/o hemoglobina o reacciones autoinmunitarias, se produce una ruptura intravascular de los hematíes. Un ejemplo es el que ocurre ante incompatibilidad sanguínea en transfusiones o la eritroblastosis fetal;
- Anemias de las enfermedades crónicas cuya disminución de la masa eritrocitaria se debe a la alteración en el metabolismo del hierro, afectando así la incorporación de este a los eritroblastos.

Anemia macrocítica

Estas anemias se caracterizan por tener glóbulos rojos con un mayor volumen, siendo el principal exponente de este grupo la anemia megaloblástica. En el hemograma vamos a encontrar:

- Concentración de hemoglobina en sangre disminuida
- Recuento globular disminuido
- Hematocrito disminuido
- Índices hematimétricos: VCM $>100 \mu\text{m}^3$, HCM 27-31 pg, CHCM 32-36%

La *anemia megaloblástica* incluye a un grupo de anemias cuya alteración está en la síntesis de ADN en los eritroblastos por carencia de ácido fólico, vitamina B₁₂ o interferencia en el metabolismo de éstos.

Tanto el folato como la vitamina B₁₂ son fundamentales para la síntesis de timidina, nucleósido necesario para la síntesis de ADN. La carencia de estos microelementos genera una de-

tención de la maduración nuclear y alteración del proceso de división celular. Debido a que las células hematopoyéticas tienen una alta tasa de división celular, es lógico pensar que se verán más afectadas. En el caso de la serie roja la eritropoyesis va a ser ineficaz, principal mecanismo responsable de la anemia, con presencia de hematíes de gran tamaño en sangre periférica (su VCM suele ser de $120 \mu\text{m}^3$).

Las etiologías que pueden llevar al déficit de estos elementos son múltiples, pero se destacan las carencias nutricionales por falta de ingesta y la malabsorción de dichos nutrientes, como en el caso de la anemia perniciosa. Esta última se debe a un proceso autoinmune contra las células parietales de la mucosa gástrica que interfiere con la secreción de factor intrínseco, molécula fundamental para la absorción de vitamina B₁₂ como verán más adelante en el *Capítulo 12*.

Para concluir, este anexo les permitirá reconocer la importancia del estudio de la serie roja en la práctica clínica. El conocimiento sobre la clasificación morfológica y las causas más importantes de anemia les brindará herramientas como futuros profesionales de la salud, para saber qué estudios complementarios solicitar para el diagnóstico de una anemia, por qué se utilizan y qué información brindan. Sin embargo, es necesario recordar que el objetivo en esta instancia no es estudiar la patología en sí, sino cómo a partir de los conocimientos básicos de la fisiología podemos entender las consecuencias que genera la alteración de dichos procesos.

El estudiante puede encontrar videos explicativos sobre el tema en los siguientes links <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76097> <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76103> realizados por el docente de la Cátedra de Fisiología *Lucas Gracia*.

Referencias

- Argente, H y Alvarez, ME. (2021). *Semiología Médica*. Argentina: Panamericana.
- Boron, W y Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.
- Cingolani, H. E., Houssay, A. A. (2014). *Fisiología Humana de Houssay*. Argentina: Ateneo.
- Fainboim, L y Geffner, J. (2011). *Introducción a la inmunología humana*. Argentina: Panamericana.
- Farreras, VP, Rozman, C. (2000). *Medicina Interna*. España: Harcourt.
- Guyton, AC y Hall, JE. (2016). *Fisiología Médica*. España: Elseiver.
- Murphy, K, Travers, P y Walport, M. (2009). *Inmunobiología de Janeway*. España: McGraw-Hill.
- Kindt, TJ, Goldsby, RA y Osborne, BA. (2007). *Inmunología de Kuby*. España: McGraw-Hill.

CAPÍTULO 9

Fisiología del sistema cardiovascular

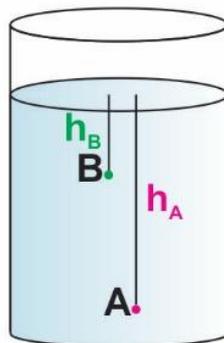
Alejandra del Milagro Yeves y Verónica Celeste De Giusti

Organización general del sistema circulatorio y leyes que rigen el desplazamiento de los líquidos

Antes de abordar el concepto de hemodinamia, consideremos un líquido en reposo contenido en un recipiente. Podremos preguntarnos: **¿Qué es la presión hidrostática?** Es la presión en cualquier nivel dentro de la columna de líquido, que refleja el peso de todo el líquido situado por encima de ese nivel al verse empujado por la aceleración de la gravedad. En la **Figura 9.1** se puede observar la relación directamente proporcional entre la presión hidrostática, la altura de la columna de líquido, la densidad del líquido y la aceleración de la gravedad. Podrá observar en la figura que la altura en el punto A es mayor que en el punto B, por lo cual la presión hidrostática en ese punto será mayor.

Figura 9.1. Presión hidrostática

$$P_{\text{hidrostática}} = \delta \times \text{gravedad} \times h$$



Nota. En el recipiente que contiene un líquido se observa que la presión hidrostática en cada punto es directamente proporcional a la altura del líquido y la densidad del líquido.

La presión representa una fuerza que es capaz de empujar una columna de líquido en un tubo directamente en contra de la gravedad. Sabiendo esto es posible comprender que, en fisiología, como veremos más adelante en el sistema cardiovascular o en el respiratorio se

medirán las presiones en cm de H₂O o en mm de mercurio (Hg), porque el mercurio es mucho más denso que el agua y por lo tanto las presiones típicas en esos sistemas no lo empujarán tanto hacia arriba.

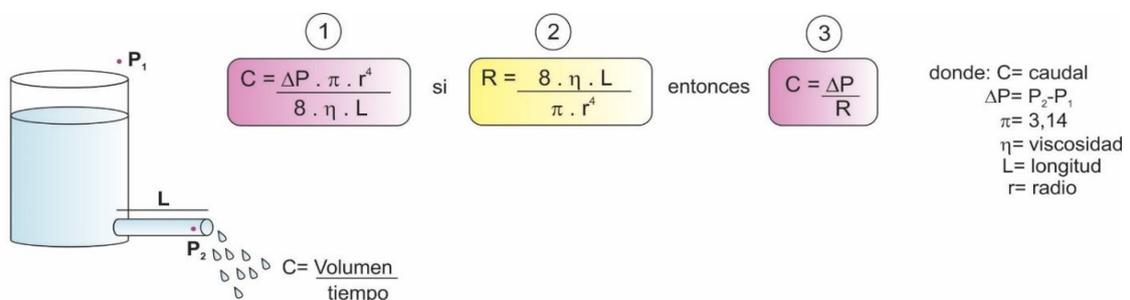
Hemodinamia

La hemodinamia estudia las variables de la Física que explican el movimiento de la sangre, al que en el sistema cardiovascular llamaremos flujo sanguíneo.

¿De qué factores depende el flujo de un líquido?

En el ejemplo anterior podríamos deducir qué pasaría si el recipiente tuviera un orificio por el cual sale el líquido. Resulta obvio pensar que el líquido fluiría, es decir, tendríamos flujo o caudal que se define como el volumen de líquido en función del tiempo. Es importante destacar que el flujo se producirá por una diferencia de presiones entre la presión atmosférica y la del líquido en el punto en el que está el orificio. Otros factores también afectarán el flujo, como el diámetro del orificio, y más aún si nuestro orificio estuviera conectado a una manguera también se vería afectada por el largo de ésta. Dicho esto, podemos presentar la Ley de Poiseuille, que se aplica a tubos horizontales cilíndricos conectados a un reservorio. La ley establece que el caudal o flujo de un líquido es directamente proporcional a la diferencia de presiones entre dos puntos, al radio del tubo (elevado a la cuarta potencia), e inversamente proporcional al largo del tubo y a la viscosidad del líquido (**ecuación 1 en Figura 9.2**). La resistencia, que generalmente se designa con la letra R, es la fuerza que se opone al flujo, y depende directamente de la viscosidad del líquido y de la longitud del tubo (**ecuación 2 en Figura 9.2**). El estudiante podrá observar que la ley de Poiseuille puede simplificarse en la ecuación 3 de la **Figura 9.2** reemplazando la ecuación 2 en la ecuación 1.

Figura 9.2. Ley de Poiseuille



Nota. A la izquierda se muestra el modelo hidráulico donde se aplican los parámetros de la ley de Poiseuille (ecuación 1). Note que los parámetros del numerador (ΔP y r^4) son directamente proporcionales al caudal y los del denominador (η y L) son inversamente proporcionales al caudal. La ecuación 3 del caudal resulta de la ecuación 1 y 2.

Para entender el concepto de las relaciones entre las variables de la ley de Poiseuille observe la **Figura 9.3**. En el panel A se muestra el modelo hidráulico en el cual están definidos los parámetros de la ley de Poiseuille. Observe que el reservorio de líquido, que en nuestro ejemplo es agua, es el determinante de la diferencia de presiones entre las presiones atmosférica y la de la columna de líquido a la altura de los tubos horizontales. Debido a que el radio (r) y la longitud (L) de los tubos son iguales en ambos tubos horizontales derecho e izquierdo, el caudal que fluye por ambos es igual. A fin de simplificar los razonamientos no utilizaremos valores numéricos para los parámetros de la fórmula. Ahora bien, en base a la **Figura 9.3** y a la ecuación de Poiseuille trataremos de responder los siguientes interrogantes:

¿Qué ocurre con el caudal si el largo del tubo es el doble?

Resulta intuitivo pensar en que, si el caudal es volumen/ tiempo, y si el recorrido del tubo aumenta el caudal disminuirá. En otras palabras, debido a que el largo del tubo es inversamente proporcional al caudal, cuando el largo aumenta al doble ($L2$), entonces el caudal ($C3$) disminuye a la mitad (panel B). También llegaríamos a la misma conclusión sobre el caudal con la ecuación de la resistencia, es decir, si el largo aumenta al doble, la resistencia aumenta al doble y el caudal disminuye a la mitad.

¿Qué ocurre con el caudal si la diferencia de presión aumenta al doble?

Como se mencionó anteriormente, si la diferencia de presión aumenta el caudal también lo hará de manera proporcional. En el panel C se muestra que el aumento de la diferencia de presión determinada por una columna de agua mayor en el reservorio (en este caso del doble) producirá un aumento del caudal del doble.

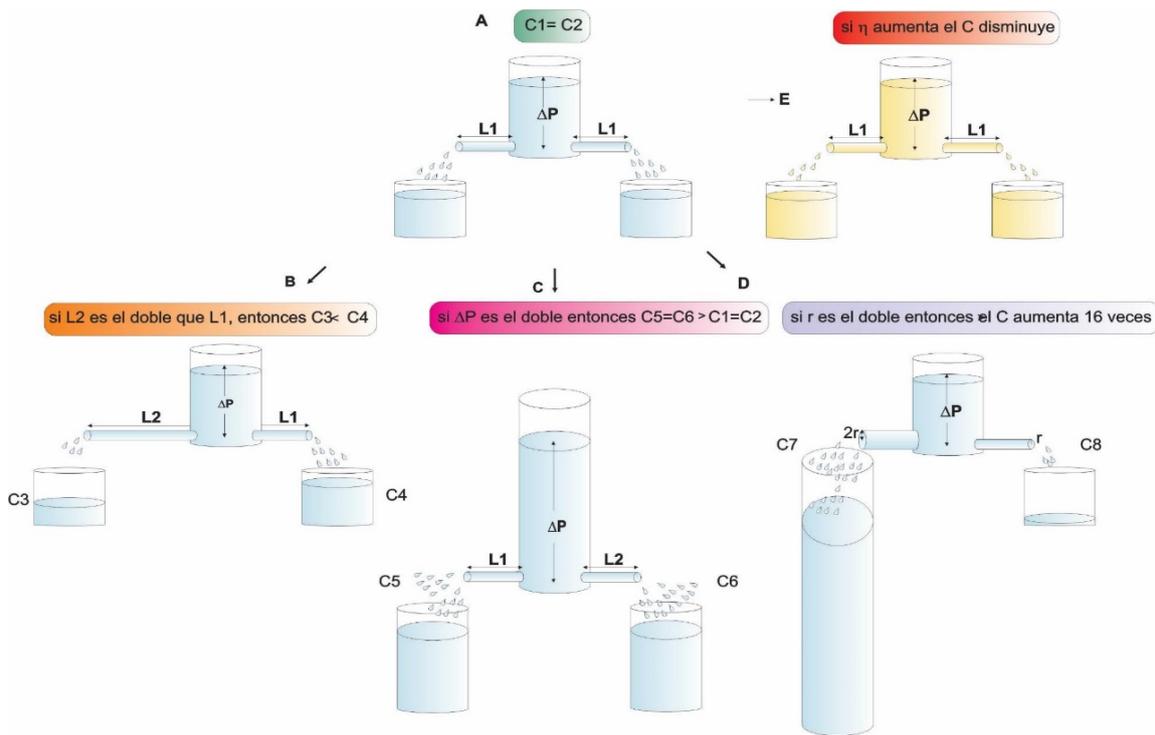
¿Qué ocurre con el caudal si el radio del tubo aumenta al doble?

Nuevamente resulta intuitivo pensar que, si aumenta el radio del tubo, mayor cantidad de agua saldrá por él, es decir, el caudal aumenta. Debido a que el radio en la ecuación de Poiseuille está elevado a la cuarta potencia (r^4), un aumento del radio al doble aumentará el caudal 16 veces ($2r^4=2^4r^4=16r^4$). De la misma forma si lo razonamos desde el punto de vista de la resistencia, resulta fácil pensar que, si aumenta el radio, la resistencia disminuye y el caudal aumenta.

¿Qué ocurre con el caudal si la viscosidad aumenta?

Imaginemos que, en lugar de agua, en el modelo hidráulico se quiere recolectar el caudal de un líquido más viscoso, por ejemplo, miel. El caudal de miel que será colectado será menor al de agua, dado que la viscosidad (η) se relaciona inversamente con el flujo. En otras palabras, si la viscosidad aumenta la resistencia al flujo del líquido también aumentará, entonces el caudal disminuye.

Figura 9.3. Efecto de las diferentes variables sobre el caudal



Nota. La ilustración es una representación y no se muestra a escala estrictamente. Longitud (L), radio (r), diferencia de presión (ΔP) y viscosidad (η).

Introducción al sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular está formado por el corazón y los vasos sanguíneos. El corazón cumple la función de bomba impulsando la sangre al árbol vascular. Así podemos ver que al impulsar la sangre genera un flujo sanguíneo necesario para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos de todo el organismo. La diferencia de presiones que se generan cuando el corazón se contrae y se relaja determinan las presiones sistólica y diastólica, respectivamente. Como se verá más adelante, la relación entre estas presiones determinará la presión arterial media. Para una mejor comprensión, se explicará primero el flujo sanguíneo o también llamado volumen minuto (VM) en función de la circulación por los vasos sanguíneos y luego en función de la acción de bombeo del corazón, es decir, considerando los parámetros que lo determinan: el volumen sistólico y la frecuencia cardiaca.

Volumen minuto: es el flujo de sangre por el árbol circulatorio y el gasto cardíaco

¿Cómo se relaciona el flujo sanguíneo con la ley de Poiseuille?

Estrictamente hablando, la ley de Poiseuille (ecuación 1 o 3 en **Figura 9.2**) se aplica únicamente al flujo no pulsátil de un fluido homogéneo dentro de tubos rígidos, cilíndricos y sin ramificaciones. El sistema cardiovascular no cumple con ninguna de estas condiciones. Sin embargo, aunque el flujo sanguíneo es pulsátil por las características de bombeo de la sangre por el corazón, es posible aplicar la ley de Poiseuille, como se observa en la **Figura 9.4**, ya que se considera que el corazón bombea sangre a un ritmo constante. El caudal o flujo es el volumen minuto, alrededor de 5 litros/min, y depende de la diferencia de presiones para el sistema circulatorio mayor (presión aórtica - presión en aurícula derecha) y de una resistencia vascular periférica total única.

El flujo de sangre por el sistema cardiovascular dependerá de tres factores: -la geometría y características histológicas de los vasos sanguíneos, -las características de la dinámica de fluidos de la sangre; y-de la presión arterial, tema al que le dedicaremos una sección importante en este capítulo.

Figura 9.4. Parámetros que determinan el Volumen minuto (VM) o flujo sanguíneo

$$VM = \frac{\Delta P}{RP}$$

donde:

VM= volumen minuto o flujo sanguíneo

ΔP = diferencia de presiones

RP= resistencia periférica

Nota. El volumen minuto o flujo sanguíneo que circula por el sistema vascular es directamente proporcional a la diferencia de presiones e inversamente proporcional a la resistencia periférica.

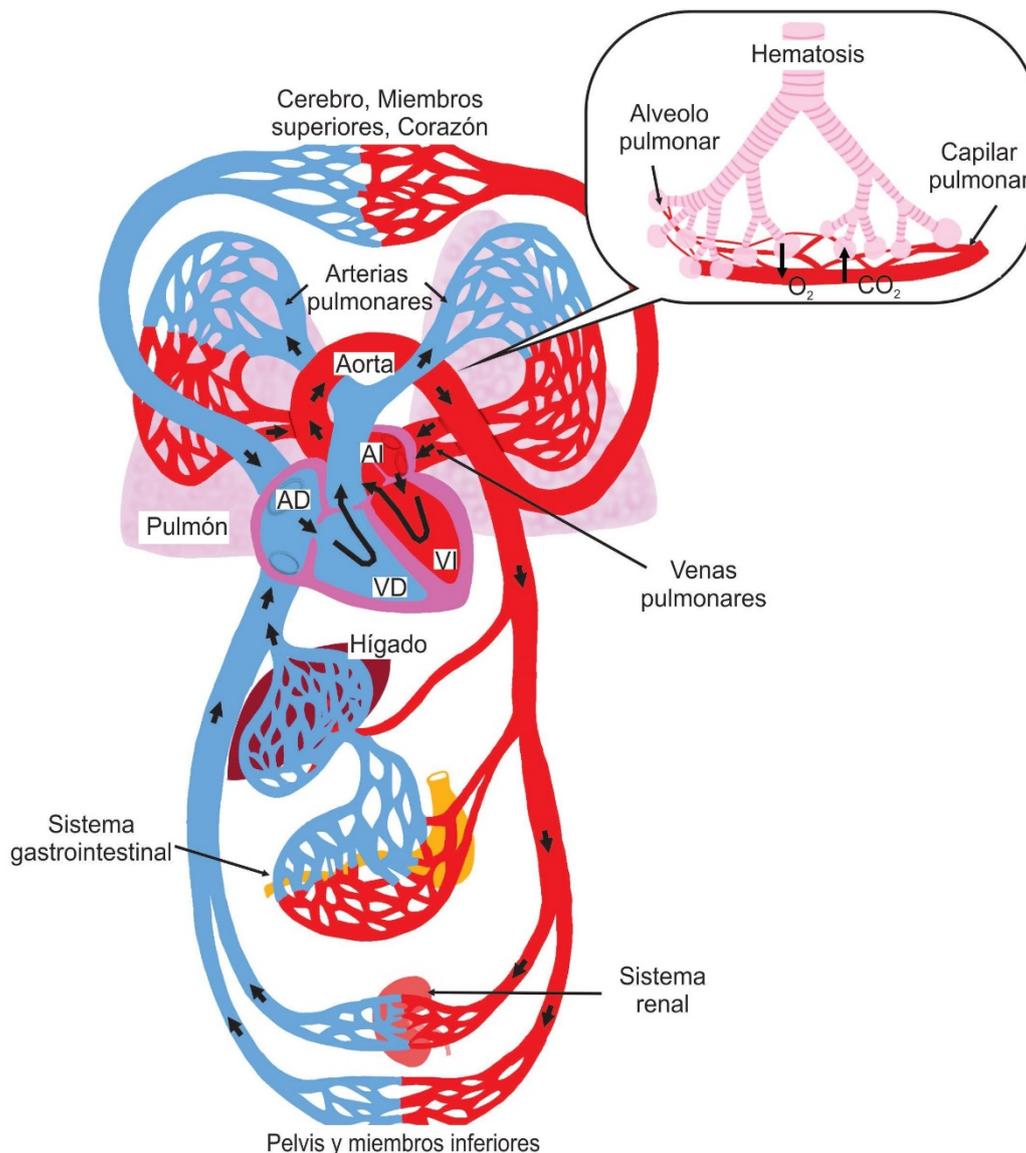
Leyes que rigen el flujo sanguíneo en el árbol circulatorio

El sistema cardiovascular cumple una función esencial en el organismo, ya que a través de las sustancias que transporta, mantiene conectado a todos los sistemas de órganos. La sangre se oxigena en los alvéolos pulmonares, mediante el proceso de hematosis, y lo transporta junto con los nutrientes mediante hasta las células de todo el cuerpo, y recoge de éstas los productos de desecho, como el dióxido de carbono, que es eliminado a nivel pulmonar.

En la **Figura 9.5 panel A** se esquematiza el recorrido de la sangre por el sistema circulatorio. En la llamada circulación mayor, la sangre que se oxigenó y eliminó el dióxido de carbono en los pulmones vuelve a la aurícula izquierda por medio de las venas pulmonares. Desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo pasa la sangre a través de la válvula mitral. Desde el ventrículo izquierdo la sangre es bombeada a través de la aorta, la cual se ramifica en todas las arterias sistémicas y vasos de menor calibre hasta atravesar las

arteriolas y luego a los capilares de aproximadamente 50 y 10 μm de diámetro, respectivamente. Luego del intercambio a nivel de los capilares sistémicos, la sangre retorna al corazón derecho por medio de capilares venosos, vénulas, venas y las venas cavas superior e inferior. La circulación menor se conoce como el flujo de sangre desde la aurícula derecha que a través de la válvula tricúspide pasa al ventrículo derecho, desde donde es impulsada hacia los pulmones. Es en estos órganos, específicamente en los alvéolos es donde se produce a nivel de los capilares, el proceso de hematosis (*ver Capítulo 10*). En este capítulo nos centraremos en el lecho sistémico.

Figura 9.5. *Circulación sistémica o mayor y circulación pulmonar o menor*



Nota. Esquema del lecho sistémico (mayor) y pulmonar (menor). El color azul simboliza sangre poco oxigenada y el color rojo sangre oxigenada. Arriba a la derecha se esquematiza el proceso de hematosis a nivel de los alveolos y capilares pulmonares.

¿Qué características tiene el sistema circulatorio?

Ley de superficie de sección

La aorta es una arteria elástica según su composición histológica, que se ramifica dando lugar a vasos de menor calibre con mayor proporción de músculo liso. La ley de superficie de sección dice que a pesar de que los vasos que se ramifican de la aorta tienen menor calibre, la sumatoria de las superficies de sección (es decir, la sumatoria de las áreas en cortes transversales) es mayor. La aorta posee una superficie de sección de aproximadamente 5 cm^2 , a nivel de las arteriolas (de diámetro individual de $50 \mu\text{m}$), la sumatoria de todas ellas es de 1000 cm^2 , mientras que de los capilares suman una superficie de sección de 2500 cm^2 . Estas ramificaciones ponen en evidencia las características de la circulación mayor, la cual se hace divergente, mientras que el lecho venoso disminuye a medida que retorna a las venas cavas, es decir, es convergente (**Figura 9.6 panel A**).

Ley de continuidad

Establece que el flujo sanguíneo o VM debe ser el mismo en todo el sistema circulatorio, ya sea en la circulación mayor y menor, es decir, 5 litros/min (**Figura 9.6 panel B**).

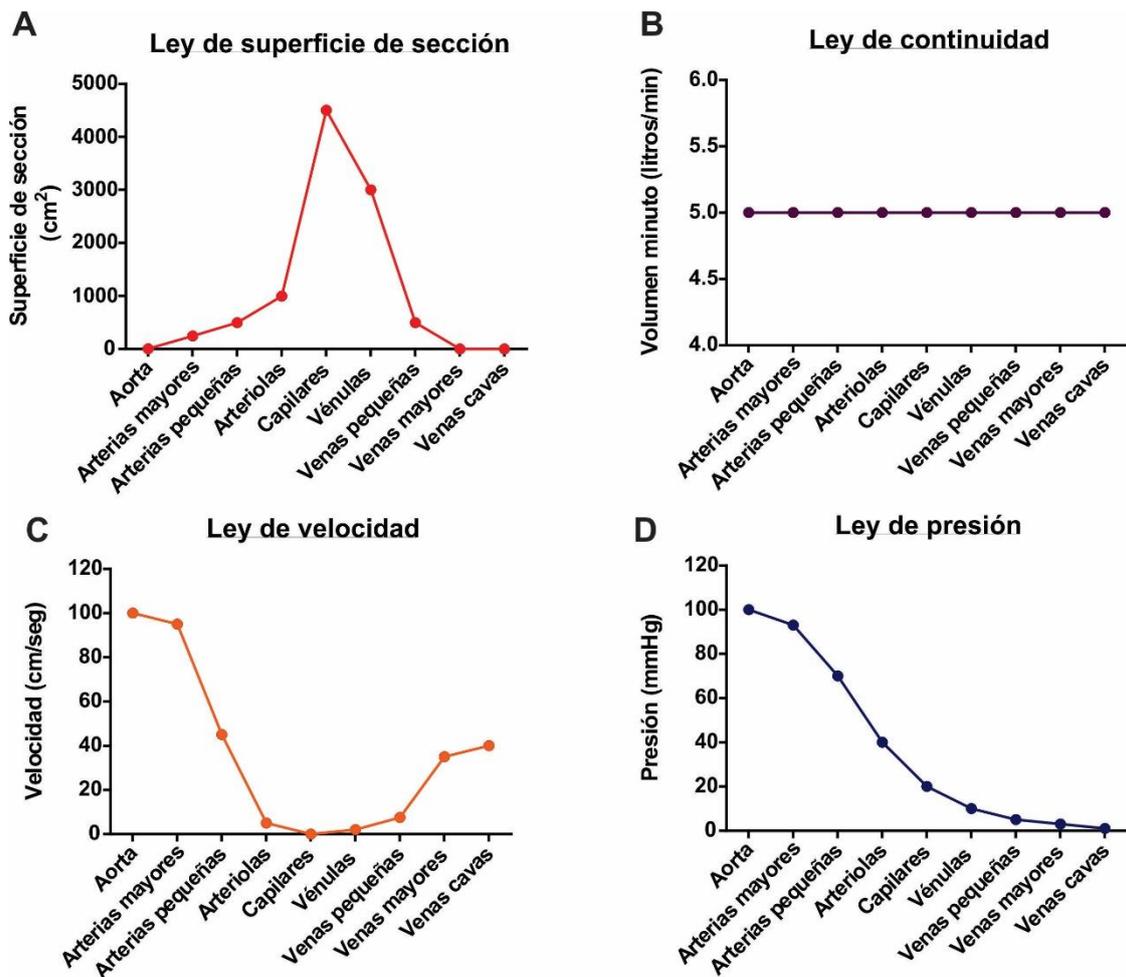
Ley de velocidad

Establece que la velocidad con la que fluye la sangre disminuye al ensancharse el lecho. Así, la velocidad del flujo es mayor en la aorta y disminuye significativamente a nivel de los capilares y luego aumenta nuevamente desde las vénulas hasta las venas mayores y venas cavas. La importancia fisiológica del descenso de velocidad de flujo a nivel de los capilares permite el intercambio de nutrientes y gases en el tejido que están irrigando. En la **Figura 9.6 panel C** se observa la variación de velocidad en función de los diferentes vasos sistémicos.

Ley de presión

Si medimos la presión del árbol circulatorio vemos que es de aproximadamente 100 mmHg en la aorta, 60 a 70 mmHg en arterias pequeñas, 40 mmHg en arteriolas, 30 mmHg en capilares arteriales y 20 mmHg en capilares venosos, 10 en vénulas, 5 mmHg en las venas y solo 1,2 o 3 mmHg en la aurícula derecha. En el ventrículo derecho, la presión sistólica es de aproximadamente 20 mmHg, al igual que en la arteria pulmonar. Como se observa en la **Figura 9.6 panel D**. La brusca caída de la presión en la circulación sistémica ocurre a nivel de las arteriolas, sitio donde reside la mayor resistencia al flujo, ya que estos vasos pueden cambiar su diámetro a través de la vasoconstricción o vasodilatación del músculo liso de su pared.

Figura 9.6. Leyes que rigen la circulación mayor



Nota. Panel A: se ve como la superficie de sección es máxima en los capilares, correspondiéndose con la mínima velocidad (panel C). En el panel B se muestra que el volumen minuto es constante a lo largo de todo el sistema circulatorio y en el panel D se muestra la caída de presión desde un máximo en la aorta hasta un mínimo en las venas cavas.

Características histológicas de los vasos sanguíneos

Si bien no es el objetivo de este libro profundizar en la histología vascular, se mencionarán algunas características básicas de los tejidos a fin de comprender la fisiología cardiovascular desde el punto de vista de la hemodinámica.

En la circulación sistémica se encuentran las arterias, siendo la más importante la aorta, arteriolas, capilares, vénulas y venas. Estos vasos sanguíneos contienen en sus paredes, al verlos en un corte transversal en el microscopio óptico, músculo liso, tejido conectivo elástico y tejido conectivo fibroso. Desde la luz hacia afuera los vasos están formados por una lámina delgada formada por células endoteliales o endotelio. Las células del endotelio como se verá más adelante representan uno de los tantos ejemplos de comunicación intercelular a nivel local con sus células vecinas: las células musculares lisas que forman el tejido muscular y células que forman el tejido conectivo. Como se vio en el *Capítulo 6*, las células musculares lisas tienen propiedades contráctiles, (formando una capa de músculo liso vascular) que le permiten

modular la luz o diámetro del vaso. Veremos que si bien la composición de los vasos sanguíneos es similar varían las proporciones de estos tejidos. En la **Tabla 9.1** se resume la composición histológica de los vasos de la circulación sistémica, aunque en la circulación pulmonar la composición es similar.

Aorta y grandes arterias

Estos vasos se caracterizan por tener paredes gruesas y elásticas. Presentan músculo liso y tejido conectivo elástico y fibroso bien desarrollado. Debido a la presencia del tejido elástico junto a la rigidez del tejido fibroso se necesita una gran cantidad de energía para estirar las paredes de una arteria y distenderla. Esta energía proviene de la presión elevada con la que la sangre es eyectada por el ventrículo izquierdo desde la aorta y sus ramificaciones en arterias de menor calibre. Una vez que la aorta y demás arterias son distendidas con la sangre, la energía almacenada en las fibras elásticas de sus paredes estiradas se libera mediante el proceso de retracción elástica. Como se verá en la siguiente sección sobre presión arterial, esta propiedad de distensibilidad de las arterias permite el flujo sanguíneo aún luego de la sístole, es decir, en diástole.

Tabla 9.1. Características estructurales y funcionales de los vasos sanguíneos

						
Diámetro	25 mm	4 mm	30 μ m	8 μ m	20 μ m	5 mm
Espesor de la pared	2 mm	1 mm	6 μ m	0.5 μ m	1 μ m	0.5 mm
Histología	Endotelio	+	+	+	+	+
	Tejido elástico	+++	++	-	-	+
	Músculo liso	+++	++	+++	-	+
	Tejido fibroso	++	++	-	-	+
Función asociada	Distensibilidad	Distensibilidad	Resistencia	Intercambio (microcirculación)	Intercambio (microcirculación)	Capacitancia

Nota. El signo + y - indican presencia o ausencia, respectivamente de la capa de tejido y la cantidad de signos representa su abundancia relativa.

Arteriolas

Las arterias pequeñas que provienen de las ramificaciones de la aorta van perdiendo tejido elástico, es decir, van perdiendo elasticidad y adquieren mayor cantidad de músculo liso. A diferencia de las arterias, las arteriolas presentan varias capas de tejido muscular, el cual mediante contracción o relajación regula la resistencia periférica, y en consecuencia el flujo sanguíneo que le llega al tejido que irriga. La sangre que circula por las metarteriolas puede ingresar directamente en los lechos capilares o saltarlos e ingresar a la circulación venosa cuando se contraen los anillos musculares denominados esfínteres precapilares. Las metarteriolas son arteriolas especializadas que forman parte de la microcirculación (ver sección 9.3 del presente capítulo) junto con los capilares y pequeños vasos poscapilares, llamados vénulas.

Capilares

Los capilares son los vasos de menor calibre en el sistema cardiovascular, y junto a las vénulas poscapilares son los sitios de intercambio entre la sangre y el líquido intersticial del tejido que irrigan. El delgado espesor de la pared de los capilares, dado por la presencia del endotelio y ausencia de tejido muscular y fibroso, facilita el intercambio de sustancias entre la sangre capilar y el tejido. En la parte distal de los capilares, la sangre fluye hacia el sector venoso de la circulación y desde allí hacia el ventrículo derecho.

Resistencia periférica

Hasta ahora nos dedicamos a describir aspectos relacionados al flujo y a las presiones que se manejan en el lecho sistémico, por lo que en esta sección se explicarán aspectos relacionados con la resistencia periférica (RP).

¿Cuál es la resistencia de los lechos sistémico y pulmonar?

Si extrapolamos las conclusiones de Poiseuille al árbol circulatorio, y suponiendo que los dos extremos del “tubo” del circuito mayor son la aorta y la aurícula derecha, entonces se establecerá una diferencia de presión en la que predomina la presión aórtica. Esta conclusión se desprende del siguiente razonamiento: si P2 es la presión en la aorta y P1 es la presión en la aurícula derecha de magnitud despreciable en relación a la aórtica, entonces P2-P1= 100 mmHg. Por otro lado, la diferencia de presiones en el lecho pulmonar sería entre la arteria pulmonar (20 mmHg) y la aurícula izquierda (5 mmHg). Sabiendo que el VM es 5 Litros/min, entonces si despejamos de la ecuación de la **Figura 9.4**, la RP la podremos calcular como se muestra en la **Figura 9.7**.

Figura 9.7. Resistencia del lecho sistémico y del lecho pulmonar

$$RP = \frac{\Delta P}{VM}$$

$$RP \text{ lecho sistémico} = \frac{P_{\text{aorta}} - P_{\text{aurícula derecha}}}{VM} = \frac{100 \text{ mmHg} - 0}{5 \text{ L/min}} = 20 \text{ URP}$$

$$RP \text{ lecho pulmonar} = \frac{P_{\text{arteria pulmonar}} - P_{\text{aurícula izquierda}}}{VM} = \frac{20 \text{ mmHg} - 5 \text{ mmHg}}{5 \text{ L/min}} = 3 \text{ URP}$$

donde:
 URP= mmHg/Litros/min
 VM= Volumen minuto
 ΔP= diferencia de presiones
 RP= resistencia periférica

Nota. Diferencia en los valores de resistencia entre ambos lechos, obtenidas al despejar la resistencia (RP) de la fórmula de volumen minuto (VM), y sabiendo que éste tiene el mismo valor para el lecho sistémico y el pulmonar.

La conclusión que se desprende de nuestros cálculos, es que el lecho sistémico es un lecho de alta presión y alta resistencia, favorecido por las características de sus vasos. Así la

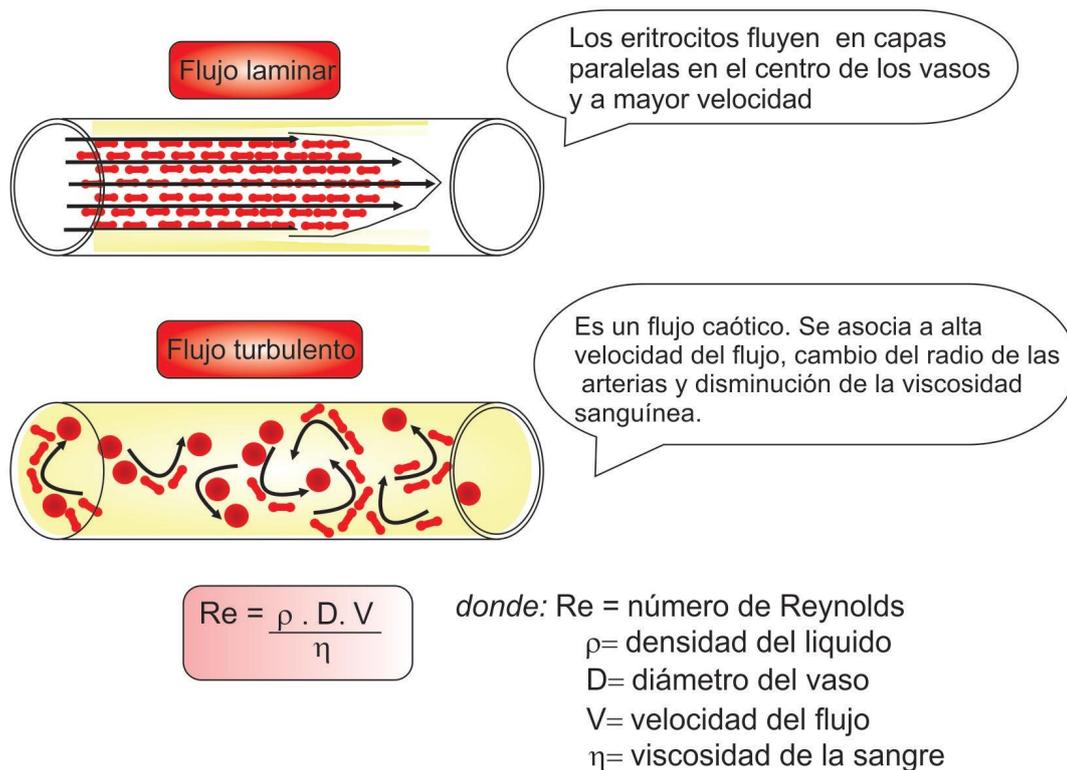
estructura de la aorta permite soportar las altas presiones sistólica y diastólica, mientras que las arteriolas permiten variar su calibre y la resistencia. Por otro lado, el lecho pulmonar es un lecho que recibe todo el flujo sanguíneo a menores presiones y menor resistencia, ya que allí no hay arteriolas que regulen el flujo, siendo el oxígeno alveolar el principal determinante del flujo pulmonar.

Resistencia periférica: su relación con la viscosidad, el flujo laminar y turbulento y el hematocrito

Además de la influencia del radio de los vasos en la resistencia (ecuación 2 en la **Figura 9.2**, ya que la mayor caída de presión a nivel de las arteriolas), la viscosidad de la sangre también contribuye a la resistencia. La viscosidad fue definida como la propiedad de un fluido que se opone a su deformación debido a las fuerzas de cohesión entre las moléculas del fluido que, en otras palabras, es “la aspereza entre las capas adyacentes de un líquido en movimiento”. La unidad de viscosidad es el poise (cuando 2 láminas de 1 cm² separadas por 1 cm al ser impulsadas por una fuerza de 1 dyna adquieren una velocidad de 1cm/seg, poseen una viscosidad de 1 poise). Debido a que poise es una unidad muy grande se usa habitualmente el centipoise. El agua a la temperatura ambiente (21 °C) tiene una viscosidad aproximada de 1 centipoise. La sangre tiene una viscosidad de entre 3 y 4 veces mayor que la del agua (viscosidad relativa al agua). El plasma tiene una viscosidad relativa de 1,8.

En líquidos ideales, el flujo es laminar. Esto ocurre cuando las partículas del líquido se ordenan en capas que se desplazan unas sobre otras. La velocidad del flujo laminar es mayor en el eje central y disminuye hasta alcanzar cero en las paredes del vaso. El flujo es turbulento cuando las partículas se mueven desordenadamente y las trayectorias se encuentran formando remolinos. El número de Reynolds (Re) muestra los factores que tienden a hacer al flujo turbulento. El número de Re es una medida del cociente entre la energía cinética de las capas de líquido y el componente viscoso del mismo (que mantiene juntas las capas de líquido). A mayor número de Re mayor tendencia al flujo turbulento; y a menor número de Re mayor tendencia al flujo laminar. En la **Figura 9.8** se muestra los esquemas de ambos tipos de flujo. Una mayor velocidad de flujo supera las fuerzas viscosas que mantienen juntas las partículas del líquido y se vuelve turbulento. Normalmente en el árbol circulatorio el flujo es laminar excepto en: las bifurcaciones de las arterias, cuando existen estrechamientos de la luz, o cuando disminuye la viscosidad de la sangre (que genera aumento de la velocidad).

Figura 9.8. Determinantes del tipo de flujo dentro de los vasos sanguíneos: flujo laminar y turbulento



Nota. Esquema de ambos tipos de flujos (laminar y turbulento) y los determinantes del número de Reynolds (Re). Observe la punta de flecha generada en el flujo laminar que desaparece en flujo turbulento.

El hematocrito, definido como el porcentaje de la columna de glóbulos rojos respecto a la columna de sangre, afecta la viscosidad de la sangre. Un aumento del hematocrito, por ejemplo, en la policitemia, aumenta la viscosidad de la sangre, mientras que en la anemia, debido a la disminución en la viscosidad y al aumento en la velocidad de flujo (estado de hiperdinamia) genera una tendencia al flujo turbulento.

¿Sabías qué son los soplos?

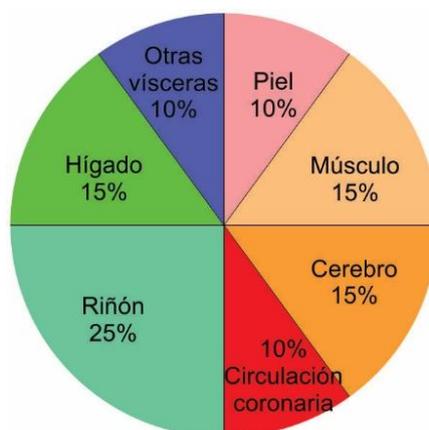
El flujo laminar en las arterias es silencioso, y cuando se vuelve turbulento produce ruidos. En clínica estos ruidos se conocen como soplos. En algunas enfermedades como la aterosclerosis, en donde se estrecha la luz vascular, o en diversas patologías de las válvulas cardíacas donde hay estenosis o flujo retrógrado el médico podrá escuchar el soplo con un estetoscopio debido a la turbulencia resultante.

Distribución del VM

En condiciones normales de reposo el 25 % del VM fluye hacia los riñones, el 10 % al corazón y el 15 % a los músculos (ver **Figura 9.9.**) Durante el ejercicio, el VM puede aumentar

entre 6 y 8 veces, es decir, entre 30 y 40 L/min como se verá en la sección de circulaciones especiales, veremos qué ocurre una redistribución de flujo, aumentando la proporción de sangre que se dirige hacia los músculos.

Figura 9.9. Distribución del VM en condiciones de reposo



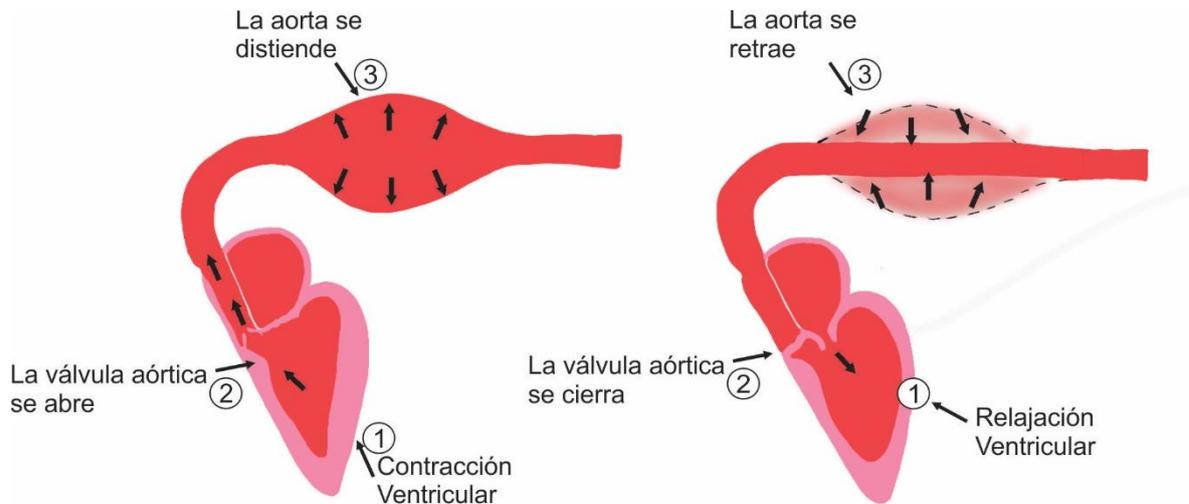
Nota. Distribución porcentual del VM en condiciones de reposo, en donde queda reflejada la distribución preferencial hacia los órganos esenciales.

El estudiante puede ver un video explicativo del tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76105> realizado por el docente *Lucas Gracia* de la Cátedra de Fisiología.

Presión arterial

La diferencia de presiones que se generan por la contracción de los ventrículos es la fuerza impulsora del flujo sanguíneo a través del sistema vascular. Cuando el ventrículo izquierdo eyecta la sangre hacia la aorta y las arterias, estos vasos debido a la elasticidad de sus paredes se distienden. Cuando el ventrículo se relaja y la válvula semilunar se cierra, las paredes arteriales se retraen de manera que “empujan” la sangre hacia las arterias y arteriolas. La importancia fisiológica de este mecanismo permite un flujo continuo hacia el árbol circulatorio, aún durante la relajación ventricular, que, de lo contrario, solo existiría durante la contracción ventricular. En la **Figura 9.10** se esquematiza la importancia de la distensibilidad de la aorta durante la sístole ventricular, y la retracción elástica durante la diástole en la producción de un flujo sanguíneo continuo.

Figura 9.10. Esquema representativo de la importancia de la elasticidad de la aorta para el flujo sanguíneo



Nota. La distensibilidad (izquierda) y retracción elástica (derecha) de la aorta permiten el flujo sanguíneo aún en diástole.

La presión sanguínea sistémica es máxima en las arterias y disminuye en los capilares y venas

La presión arterial disminuye desde la aorta hacia los capilares y venas. Esto se debe a que a medida que nos alejamos de la aorta y nos acercamos a las arteriolas, la resistencia al flujo aumenta. En la circulación sistémica, la presión más elevada se obtiene en la aorta ya que refleja la presión del ventrículo izquierdo. La presión aórtica más elevada es de 120 mmHg durante la sístole ventricular (que se corresponde con la presión sistólica), y 80 mmHg durante la diástole ventricular (correspondiente con la presión diastólica). La onda de presión o pulso se transmite desde las arterias llenas de sangre y se puede palpar a través del brazo ligeramente después de la contracción ventricular que la generó. **En la Figura 9.6** se muestra las presiones del circuito mayor o sistémico.

Presión arterial media

Refleja la presión motriz generada por la acción de bomba del corazón. La presión arterial media refleja la presión del ventrículo izquierdo. Es importante mantener la presión arterial a fin de garantizar la presión de perfusión (irrigación) de los tejidos del cuerpo. Podemos responder a algunas preguntas acerca de la presión arterial media (PAM).

¿Qué es la presión de pulso?

La presión diferencial o presión de pulso se define como la diferencia entre la presión sistólica y la diastólica. La presión diferencial disminuye a medida que nos alejamos de la aorta y desaparece en los capilares. Un aumento de la presión diferencial está asociado a rigidez arterial.

$$\text{Presión de pulso} = \text{Presión sistólica} - \text{Presión diastólica}$$

¿Cómo se calcula la PAM?

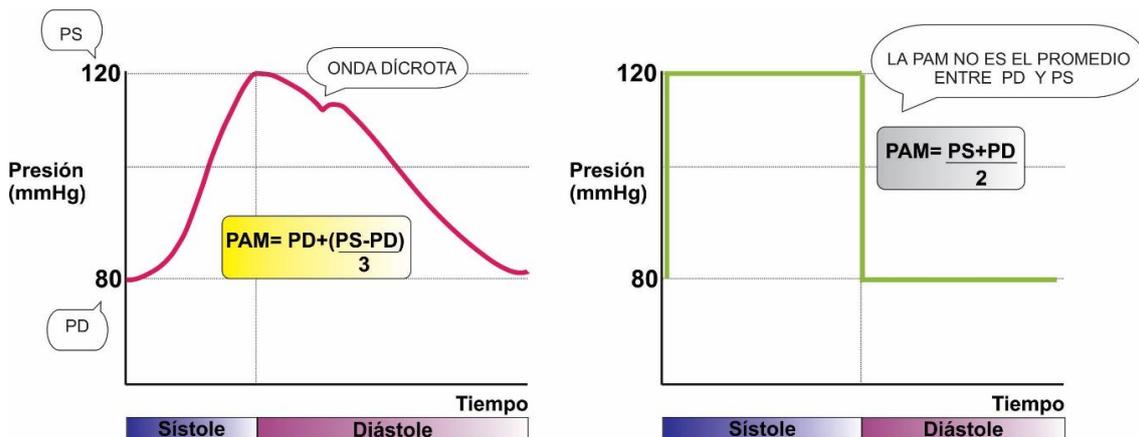
Resulta de la suma entre la Presión diastólica y un tercio de la presión diferencial o presión de pulso.

$$\text{Presión arterial media} = \text{Presión diastólica} + \frac{1}{3} \text{ Presión pulso}$$

$$\text{Presión arterial media} = \text{Presión diastólica} + \frac{(\text{Presión sistólica} - \text{Presión diastólica})}{3}$$

La ecuación de PAM resulta del área bajo la curva de la relación entre los cambios de presión en función del tiempo durante un ciclo cardiaco, es decir, durante la sístole y la diástole. En la **Figura 9.11** se muestra un trazado de presión en función del tiempo. Observe en la figura, que cuando comienza la contracción ventricular, la presión aumenta hasta que se abre la válvula aórtica y alcanza un máximo de presión de 120 mmHg. Observe la muesca llamada *onda dicrota* que representa el cierre de la válvula aórtica. La presión arterial no es el promedio entre las presiones sistólica y diastólica, es decir, la suma entre la presión sistólica más la diastólica dividido 2. Si fuera así el trazado de la presión arterial sería una guarda "griega" como se observa hacia la derecha de la **Figura 9.11** y mostraría erróneamente que la duración de la sístole y la diástole es igual.

Figura 9.11. Curva de presión en función del tiempo

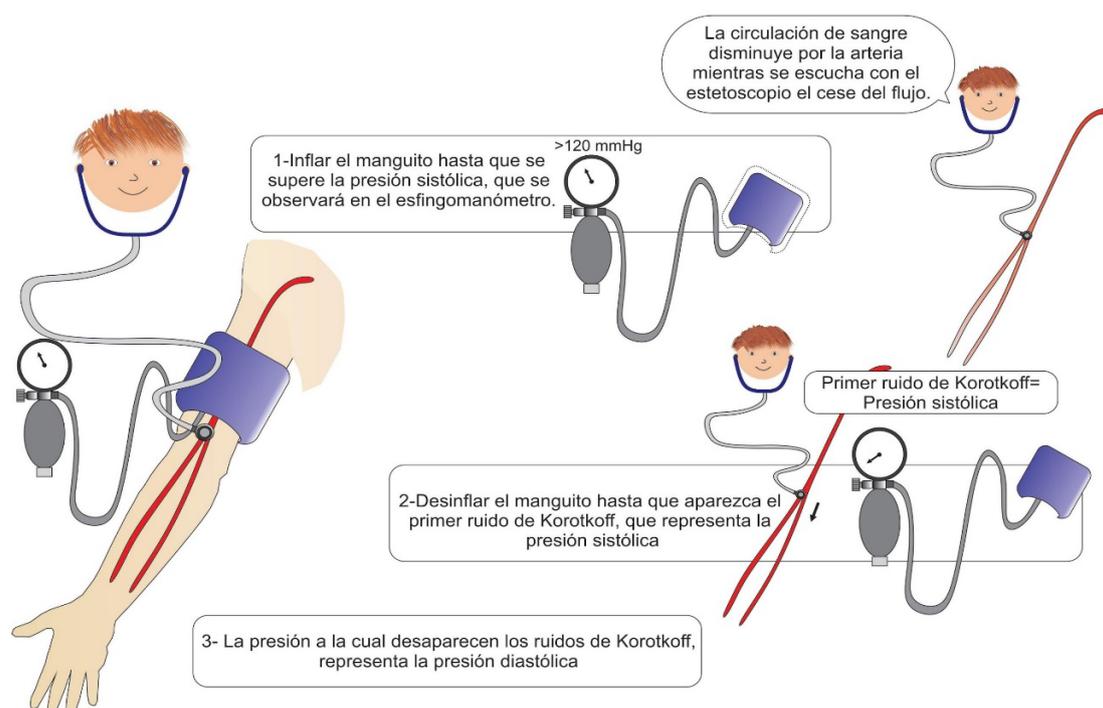


A la izquierda de la figura se muestra la situación real en donde la duración de la diástole (dos tercios respecto a la sístole) determina que la presión arterial media (PAM) no sea simétrica. Si ambas fases tardaran lo mismo el registro de PAM sería una guarda griega como se ve a la derecha de la figura (situación que no es real). PD= presión diastólica, PS= presión sistólica.

Determinación de la presión arterial

La presión arterial se puede medir por métodos directos o indirectos (no invasivos). En la clínica se puede medir directamente colocando una cánula en una arteria conectada con transductores electrónicos. Debido a que este método es muy invasivo solo se realiza en pacientes críticos. Los métodos indirectos de medición de la presión arterial se realizan mediante un esfigmomanómetro. El esfigmomanómetro es un dispositivo que registra la presión a través de un manguito o brazalete inflable, que se coloca alrededor del brazo del paciente y se infla de manera que la presión externa sobre el brazo sea mayor a la presión sistólica. Cuando esto sucede, se interrumpe el flujo sanguíneo que llega al brazo y no se detectan latidos (pulso) distales al manguito. La presión externa en el manguito se mide por la altura de una columna de mercurio en el manómetro conectado al manguito, o por medio de un manómetro electrónico mecánico o digital que se ha calibrado con respecto a una columna de mercurio. Para medir la presión arterial, se libera el aire del manguito lentamente al principio hasta que la sangre supere la oclusión en el pico de la sístole. En este punto, la sangre sale con fuerza y atraviesa el sitio de la oclusión parcial a gran velocidad, produciendo una turbulencia. Las vibraciones asociadas a esta turbulencia son audibles y pueden apreciarse con un estetoscopio colocado sobre la arteria braquial (humeral). Estos ruidos son los denominados *ruidos de Korotkoff*. La presión que corresponde al primer ruido de Korotkoff es la sistólica. A medida que la presión del manguito sigue bajando, la arteria braquial recobra su forma normal, y tanto la turbulencia como los ruidos de Korotkoff cesan. La presión a la que cesa el ruido es la presión diastólica. En la **Figura 9.12** se resumen los pasos necesarios para la medición de la presión arterial.

Figura 9.12. Toma de la presión arterial



Descripción breve de los pasos fundamentales para la toma de la presión arterial.

Aunque el método del manguito es la forma más habitual y confiable para medir la presión arterial por médicos y profesionales de enfermería, es importante conocer algunas recomendaciones para la toma correcta de la presión arterial. Para ello, les recomendamos consultar la guía CONSENSO ARGENTINO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial <http://www.saha.org.ar/pdf/formacion/CONSENSO-SAHA-1.pdf>

Regulación de la presión arterial

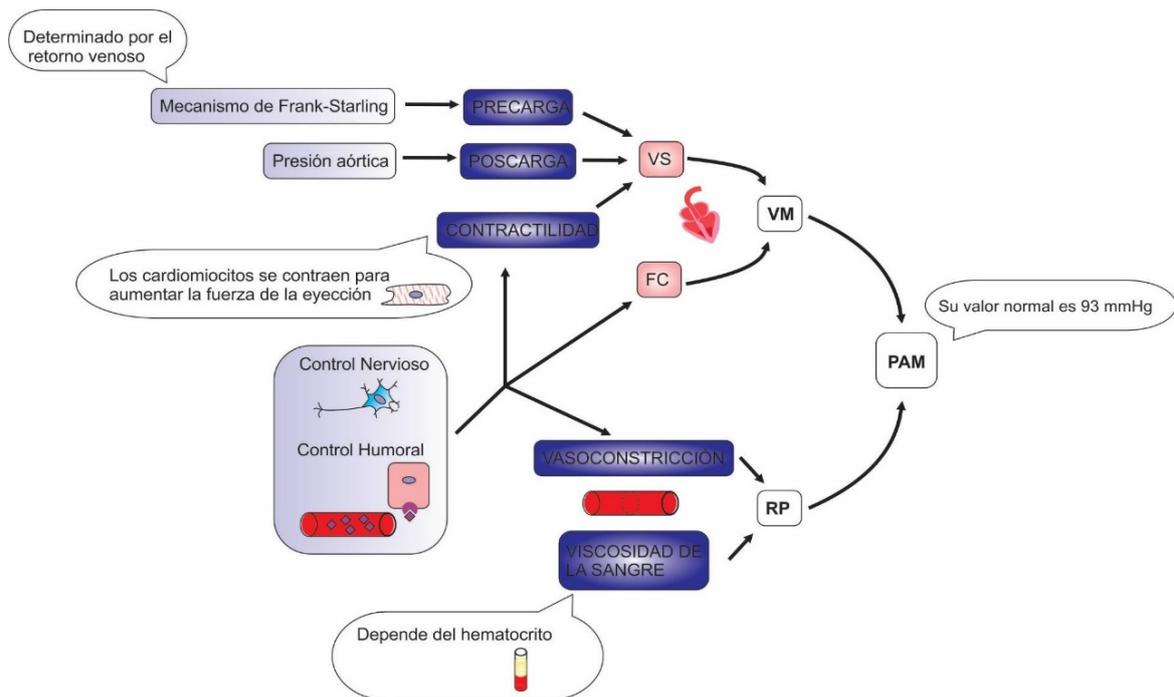
¿Qué es presión?

Es la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de los vasos. Imaginemos que el sistema circulatorio es un circuito de vasos llenos de sangre y la presión en su interior es mantenida por el bombeo del corazón. Ahora bien, si consideramos la ecuación de la **Figura 9.4**, podemos reemplazar la diferencia de presiones como PAM, y despejamos la PAM. En la **Figura 9.13** se esquematiza la relación entre los factores que la afectan. La PAM depende de la función de bomba del corazón, es decir, el VM y la resistencia periférica, RP. El VM depende del volumen eyectado por el corazón en cada latido (VS, volumen sistólico) y la cantidad de latidos cardíacos por minuto (FC, frecuencia cardíaca). Los factores que determinan el VS son la precarga (mecanismo de Frank-Starling), la poscarga y la contractilidad. Precarga, poscarga y contractilidad se describen en la *sección 9.6* del presente capítulo. Es importante mencionar que el aumento de la FC no eleva proporcionalmente el VM (un aumento del doble de la FC no duplicará el VM) debido a que el VS disminuye. Aun en ciertas circunstancias el VM se mantiene constante a pesar del aumento de la FC. Esto se debe a que el factor limitante es el retorno venoso.

Durante el ejercicio físico aumenta la FC y el VS. Si el individuo está entrenado, el VM aumenta a expensas del VS (por hipertrofia ventricular). Si no está entrenado, el aumento del VM que ocurre en menor magnitud que en el entrenado, depende principalmente de la FC. La PA se mantiene a pesar del aumento del VM porque la RP cae.

Como se verá en el *Capítulo 14*, el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es un mecanismo hormonal esencial en el control de la PAM, regulando tanto el volumen de líquido extracelular, como la RP, además de influir en la contractilidad de los miocitos cardíacos.

Figura 9.13. Mecanismos involucrados en la regulación de la presión arterial media



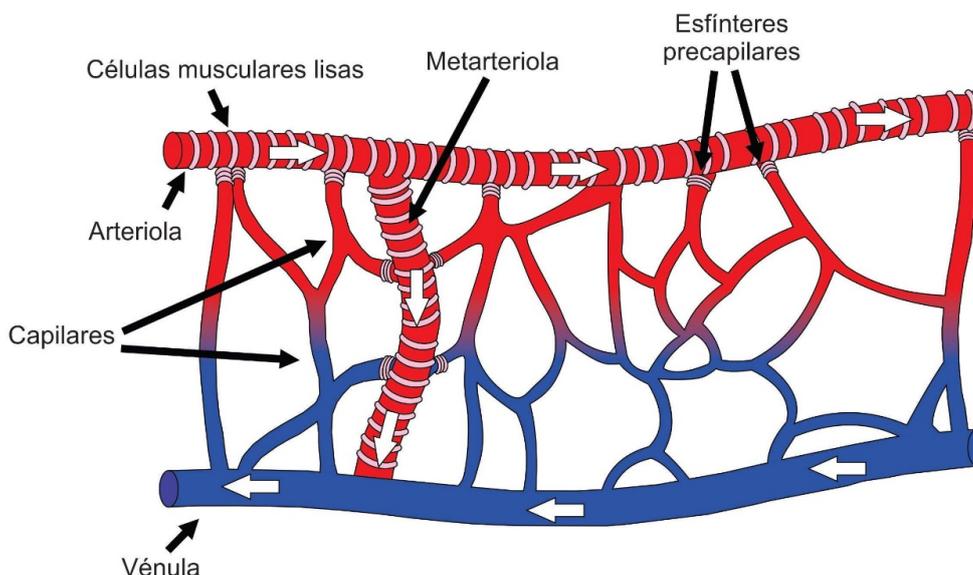
La presión arterial media (PAM) está determinada por un componente vascular (RP) y un componente cardíaco (VM). Ambos pueden ser regulados por mecanismos a largo y a corto plazo, respondiendo a las diferentes necesidades del organismo. Los principales reguladores son el sistema nervioso y el endócrino (destacándose el SRAA)

El estudiante puede acceder a un video explicativo del tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128629> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología Dra. Alejandra Yeves.

Microcirculación y Sistema Linfático

Estructura de la microcirculación

La microcirculación es el conjunto de vasos sanguíneos que van desde la arteriola hasta la vénula, entre las cuales se extiende una red de capilares verdaderos (**Figura 9.14**).

Figura 9.14. Esquema de la microcirculación

Simplificación de un esquema de la microcirculación. Las flechas marcan el sentido del flujo de líquido. El color rojo simboliza sangre oxigenada y el color azul poco oxigenado.

Un aspecto fundamental para el funcionamiento de la microcirculación es que tanto la arteriola como la vénula tienen células de músculo liso vascular. Los esfínteres precapilares, situados en la transición entre un capilar y una arteriola, controlan el paso de la sangre, y son los responsables de re-direccionar el flujo ante determinadas situaciones (por ejemplo, como se verá en el *Capítulo 24* durante el ejercicio físico).

La característica fundamental de los capilares es la ausencia de músculo liso en su pared y la presencia de una delgada capa de endotelio apoyada en una fina membrana basal, lo que permite el intercambio de sustancias. El tipo de unión de las células endoteliales determina su diferente permeabilidad y permite así clasificar los capilares en 3 grupos:

- Capilares continuos. Constituyen la variedad de capilares más frecuente, por ejemplo en músculo esquelético, tejido conectivo y sistema nervioso.
- Capilares fenestrados. En estos capilares las células endoteliales son delgadas y están perforadas por ventanas o fenestraciones. Están presentes por ejemplo en los capilares glomerulares, facilitando la filtración glomerular (*ver Capítulo 11*).
- Capilares discontinuos. Además de las fenestraciones, estos capilares tienen grandes huecos, y están presentes en los lugares en los que las células sanguíneas deben atravesar el endotelio para ingresar a la sangre, como por ejemplo en el hígado, el bazo y la médula ósea.

Función de la microcirculación

Los capilares representan la zona más importante para poder llevar a cabo el intercambio de sustancias como gases, agua, nutrientes y productos de desecho entre el sistema circulatorio y los tejidos. Además de esta función nutricional, en algunos lugares los capilares tienen funciones específicas. Por ejemplo, el flujo capilar en los glomérulos renales forma el filtrado glomerular (*ver Capítulo 11*) o el flujo sanguíneo a través de la piel desempeña un papel crucial en la termorregulación (*ver Capítulo 17*).

Intercambio de solutos

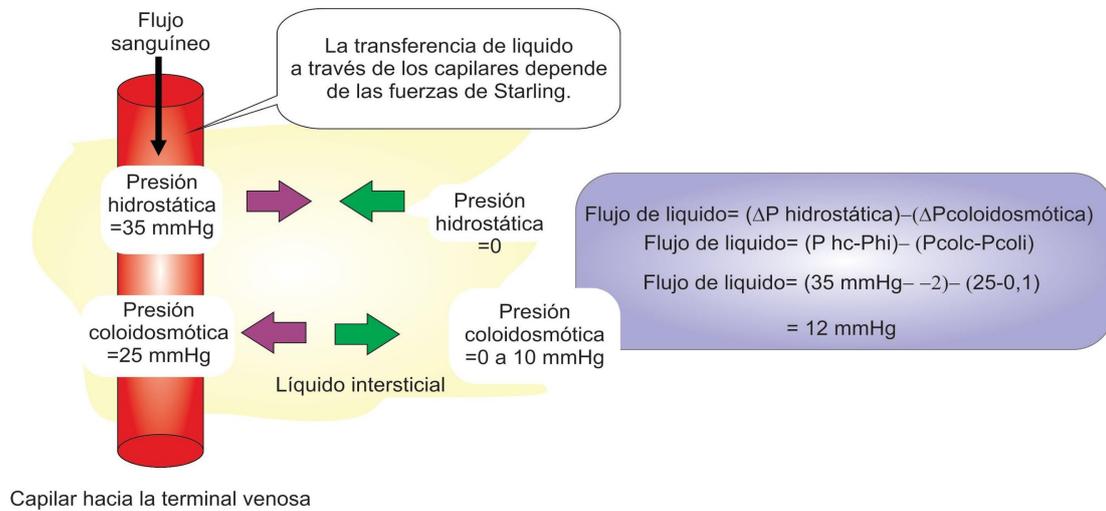
Como ya se ha desarrollado en el Capítulo correspondiente a transporte, el intercambio entre el plasma y el intersticio dependerá especialmente del gradiente de concentración, en este caso entre el plasma y el intersticio. Habrá sustancias que atraviesen la pared endotelial entre las células y otras a través de ellas. Pero, además, hay un tercer tipo de transporte llamado transporte global de grandes

La P_{hi} varía según el lugar. Por ejemplo, en la cápsula de Bowman renal es de aproximadamente 10 mmHg, y puede aumentar en casos de cálculos renales encajados en la pelvis renal que dificultan el flujo de la orina.

cantidades de líquido entre la sangre y el intersticio, que dependerá fundamentalmente de las presiones hidrostática y coloidosmótica de ambos compartimentos. Estas presiones se conocen como *Fuerzas de Starling*. Si el movimiento de líquido se produce hacia el interior del capilar se denomina *absorción*, mientras que si ocurre hacia el intersticio se denomina *filtración*. La presión hidrostática del capilar (P_{hc}) tiende a empujar el líquido fuera del mismo (favorece la filtración), mientras que la presión coloidosmótica del capilar (P_{coloc}) retiene el líquido dentro del vaso (favorece la absorción). Por otro lado, la presión hidrostática en el intersticio (P_{hi}) de los tejidos no encapsulados como el tejido subcutáneo, tiende a ser cero o incluso subatmosférica o negativa (por la presencia de proteoglucanos que funcionan como si fuesen una esponja) y la presión coloidosmótica del intersticio (P_{coli}) es prácticamente cero.

Así, si bien la P_{hi} tendería a empujar el líquido hacia el capilar, al ser negativa también favorece la filtración. En general, en la microcirculación sistémica en el extremo arterial del capilar predomina la filtración (porque la P_{hc} es mayor que la P_{coloc}) y en el extremo venoso la absorción (porque allí la P_{hc} es menor que la P_{coloc}), pero en neto predomina la filtración. Para impedir que durante el día se vaya filtrando progresivamente todo el líquido del interior capilar hacia el intersticio, en la microcirculación existe un protagonista muy importante, que son los vasos linfáticos. Estos vasos son los encargados de volver a la circulación el líquido que se haya filtrado al intersticio y no se haya podido absorber.

Figura 9.15. Presiones involucradas en el flujo de líquido en la microcirculación del tejido subcutáneo



Esquema de las presiones involucradas en el flujo de líquido en la microcirculación. Las flechas indican el sentido del flujo de líquido. En violeta las correspondientes al capilar y en verde las del intersticio.

Como se verá en el *Capítulo 22* cualquier modificación de las presiones anteriormente descriptas (principalmente aumento de la P_{hc} y disminución de la P_{coloc}) o falla en los vasos linfáticos provocará un cúmulo de líquido anormal en el intersticio, conocido como edema.

Circulaciones especiales

En esta sección se describirán mecanismos intrínsecos o locales que regulan la irrigación de lechos circulatorios como el coronario, pulmonar, renal y del músculo esquelético.

El flujo sanguíneo que llega a cada tejido debe satisfacer sus necesidades nutricionales a fin de mantener la homeostasis del organismo entero. El sistema circulatorio es altamente flexible ya que se “adapta” a las necesidades cambiantes como el ejercicio físico. Durante el ejercicio físico aumenta el gasto cardiaco ($> 5 \text{ L/min}$) y la irrigación hacia el músculo esquelético gracias a la redistribución del flujo sanguíneo. También aumenta la circulación coronaria a fin de sostener el gasto cardiaco, y la irrigación hacia la piel principalmente relacionada a la disipación de calor.

Por otro lado, la circulación pulmonar recibe la totalidad del flujo, mientras que disminuye la circulación renal y esplácnica. Antes de abordar cada lecho sistémico especial, veremos que esta redistribución de flujo se produce principalmente mediante regulación local, es decir, por mecanismos autócrino/ parácrinos (autoregulación) que prevalecen sobre el control nervioso (**Figura 9.16**).

El flujo sanguíneo regional es regulado por mecanismos nerviosos, miogénicos, metabólicos y endoteliales

La interacción de los mecanismos nervioso, miogénico, metabólico y endotelial regulan la resistencia de las arteriolas de cada lecho circulatorio de manera de redistribuir el flujo sanguíneo por todo el cuerpo. Dicha interacción determina el tono vasomotor, es decir, el nivel de contracción del músculo liso arteriolar. Los factores locales liberados por las células de tejido tienen efectos diferentes dependiendo de cada órgano en particular. Por ejemplo, la adenosina a nivel coronario produce vasodilatación mientras que en el sistema renal produce vasoconstricción. A continuación, se describe brevemente cada mecanismo mencionado y se resume en la **Figura 9.16**.

Mecanismo extrínseco

Las arteriolas están inervadas por las fibras del sistema nervioso autónomo (SNA), y particularmente la rama autónoma del simpático (SNS). Las fibras producen noradrenalina (80%) y adrenalina (20%). La noradrenalina liberada se une con mayor afinidad a los receptores α adrenérgicos (aunque también se une a los β). La adrenalina se une con mayor afinidad los β aunque también a los α . Cuando la noradrenalina se libera de las terminales nerviosas se une a su receptor α_1 adrenérgico que está acoplado a la subunidad Gq de la proteína G (ver *Capítulo 5*). La activación de la fosfolipasa C y la formación de inositol 1,4,5 trifosfato (IP3), produce un aumento del Ca^{2+} intracelular y la contracción del músculo liso arteriolar. La unión de adrenalina a los receptores β_2 está acoplada a Gs de la proteína G, y activa la vía mediada por AMPc, PKA que determina la fosforilación de la cadena liviana de la miosina (MLCK) disminuyendo la sensibilidad de la MLCK con el complejo Ca^{2+} -calmodulina y consecuentemente produciendo relajación del músculo liso. El resultado final de la estimulación adrenérgica ya sea vasoconstricción o vasodilatación dependerá de la cantidad de noradrenalina vs adrenalina y de los receptores presentes en las células musculares lisas vasculares. Pero en general, el efecto del SNS sobre las arteriolas es generar vasoconstricción.

Por otro lado, la acetilcolina (ACh) dilata los vasos sanguíneos al unirse a receptores muscarínicos de las células endoteliales y al liberar otros mensajeros, como el óxido nítrico, que difunden a la célula muscular lisa causando vasodilatación.

Mecanismos miogénicos

Arterias y arteriolas pueden regular la resistencia vascular ya que pueden detectar cambios en la presión generada por un flujo mayor. El aumento de la presión y del estiramiento acompañante del músculo liso vascular desencadena vasoconstricción, mientras que la disminución de la presión desencadena vasodilatación. Esta respuesta miogénica es importante en el mecanismo de autorregulación de los vasos en cerebro, riñones, corazón y músculo esquelético.

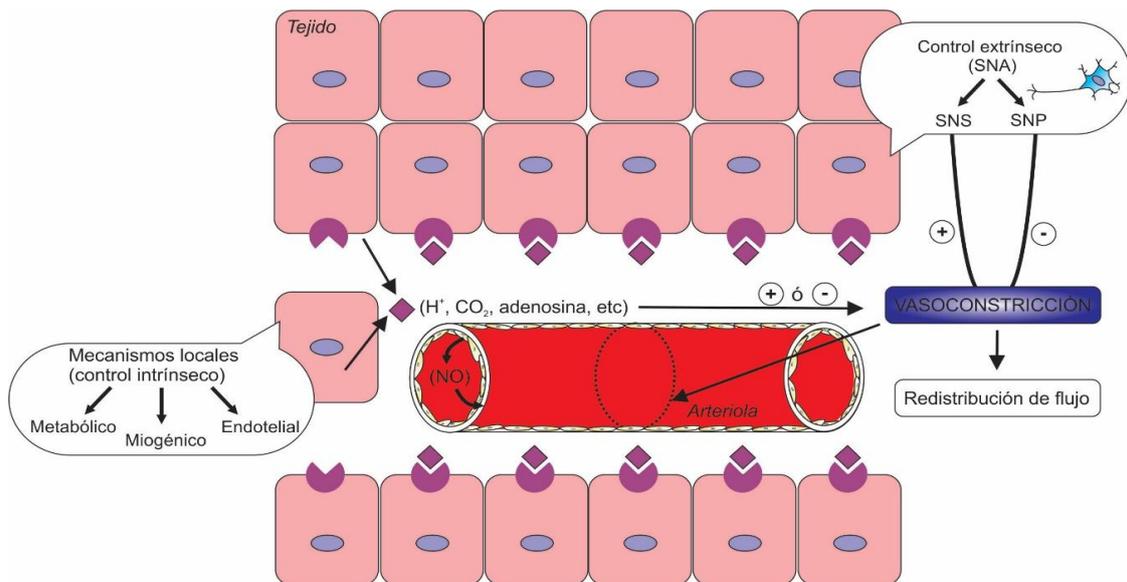
Mecanismos metabólicos

Los vasos sanguíneos que irrigan los órganos de todo el cuerpo son regulados por los productos metabólicos de las células de dichos órganos. Por ejemplo, una disminución de la presión de O₂ o disminución del pH (que reflejan un aumento del metabolismo del tejido) causan relajación de las células musculares lisas vasculares, y en consecuencia vasodilatación de los vasos sanguíneos locales. Otro ejemplo lo constituye el aumento del K⁺ extracelular, liberado por las células excitables en respuesta al ejercicio físico, provocando vasodilatación.

Mecanismos endoteliales

Las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos liberan sustancias vasoactivas en respuesta a diferentes estímulos. Por ejemplo, un aumento del flujo sanguíneo, induce el estrés de cizallamiento producido por el movimiento de rozamiento de la sangre a través de la luz del vaso. El estrés de cizallamiento representa un estímulo para la liberación del óxido nítrico (NO), el cual relaja a las células musculares lisas vasculares.

Figura 9.16. Esquema que representa el control del flujo sanguíneo en un tejido



El control nervioso por el sistema nervioso simpático a través de noradrenalina produce vasoconstricción o vasodilatación mediante la inervación parasimpática. El control local del flujo involucra productos del metabolismo celular como alto K⁺ extracelular, disminución de la presión de O₂ y del pH. El principal estímulo para el control miogénico es el cambio en la presión, que, al estirar las células musculares lisas del vaso sanguíneo, produce vasoconstricción, mientras que el rozamiento de la sangre en el endotelio (estrés de cizallamiento) induce la liberación de óxido nítrico, que al actuar sobre las células musculares lisas produce vasodilatación.

El estudiante puede encontrar material audiovisual en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/129255> realizado por la docente de la Cátedra Dra. Alejandra Yeves.

En el *Capítulo 24 de ejercicio físico* se describirán los cambios que ocurren en los lechos vasculares renal, muscular esquelético, coronario, etc.

Anexo: Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) crónica es una enfermedad cardiovascular que disminuye la calidad y expectativa de vida. Se manifiesta por la elevación constante de la presión arterial de $\geq 140/90$ mmHg de presiones sistólica y diastólica, respectivamente. El diagnóstico de HTA en un paciente se establece luego de su medición en el entorno clínico, y de manera ambulatoria por varias semanas. Según la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial <http://www.saha.org.ar/> 1 de cada 3 personas es hipertenso, además se estima que 7 de cada 10 hipertensos no tienen su presión controlada. La HTA no controlada se asocia a daño en órganos como cerebro (accidente cerebrovascular, ACV), vasos sanguíneos, coronariopatía, aterosclerosis, falla cardíaca y renal. La HTA es una enfermedad silenciosa, ya que en etapas tempranas no produce síntomas, razón por la cual el paciente desconoce que la sufre, y, por lo tanto, no se trata. Las personas con HTA no tratada no mejoran con el paso del tiempo y, por el contrario, la progresión de las alteraciones renales y arteriales acortan su esperanza de vida. La HTA se clasifica en: primaria o secundaria. La HTA secundaria es consecuencia de otra enfermedad como estenosis (estrechamiento) de la arteria renal, aldosteronismo primario (aumento de los niveles de aldosterona en sangre), enfermedad de la aorta, entre otros. La HTA primaria es una enfermedad de etiología desconocida. Los mecanismos involucrados en la HTA producen una elevada resistencia vascular periférica.

El estudiante podrá encontrar material audiovisual sobre el tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/129060> realizado por la docente de la cátedra de Fisiología *Dra. Alejandra Yeves*.

Ciclo cardíaco y regulación del volumen minuto cardíaco

El corazón es un órgano principalmente muscular ubicado en el centro de la cavidad torácica, que tiene la función primordial de bombear la sangre a todo el resto de los órganos. Sorprendentemente, ¡en promedio el corazón se contrae más de 100.000 veces al día!

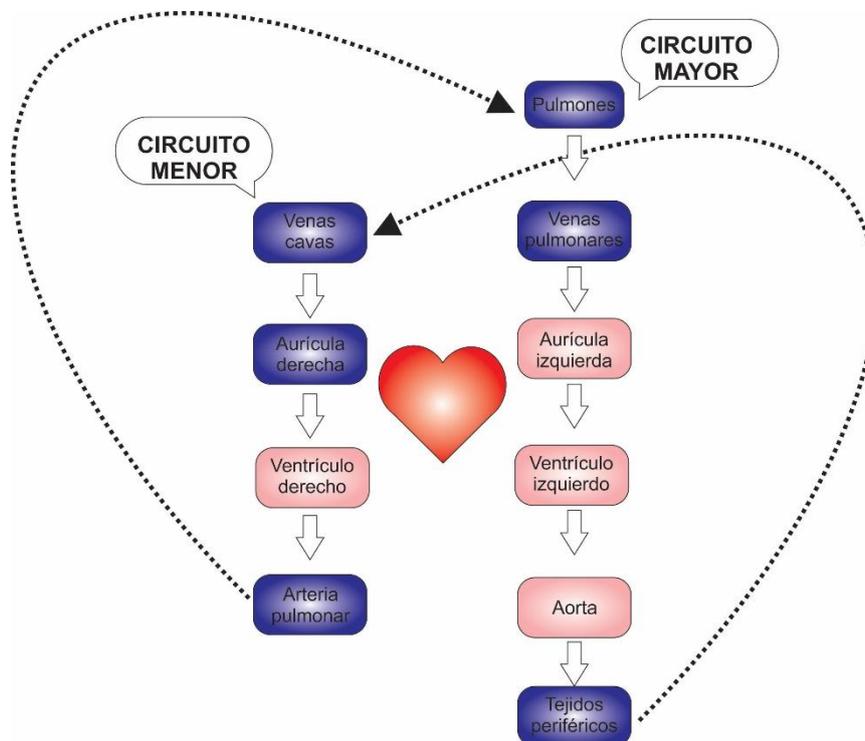
El corazón está compuesto por cuatro cámaras, dos aurículas, que son las que reciben sangre, y dos ventrículos, que son los que expulsan la sangre del corazón. Además, es importante saber que el corazón se puede dividir en un “corazón izquierdo” y un “corazón derecho”. El lado izquierdo funciona con sangre oxigenada, mientras que el derecho lo hace con sangre poco oxigenada. Si bien durante la vida fetal existe comunicación entre ambos lados, tras el nacimiento, los orificios que comunicaban el lado izquierdo con el derecho se cierran y ambos circuitos funcionan en forma independiente.

Brevemente y a modo de repaso, sabemos que los vasos sanguíneos mayores (arteria aorta y arteria pulmonar) emergen de la base del corazón. La aorta sale del ventrículo izquierdo y

dirige la sangre oxigenada hacia los tejidos periféricos y la arteria pulmonar emerge del ventrículo derecho y lleva la sangre no oxigenada hacia los pulmones, que se van a encargar de oxigenarla (ver Capítulo 10). Hay que hacer notar en este punto, que, aunque sea una arteria, la arteria pulmonar lleva sangre no oxigenada. Por su parte, las venas cavas retornan la sangre no oxigenada desde los tejidos periféricos hacia la aurícula derecha, mientras que las venas pulmonares regresan la sangre ya oxigenada en los pulmones a la aurícula izquierda.

Más allá de la división de los lados, según sea sangre oxigenada o poco oxigenada, funcionalmente, es importante saber que existe un circuito mayor o periférico y un circuito menor o pulmonar (Figura 9.5. y 9.17).

Figura 9.17. Esquema que representa los circuitos mayor y menor



Esquema simplificado en donde se detallan las estructuras que intervienen en el circuito mayor y menor. Los colores azul y rojo simbolizan sangre poco y muy oxigenada, respectivamente.

¿Qué función tienen las válvulas cardíacas?

La función principal de las válvulas cardíacas es asegurar que la sangre avance en la misma dirección, impidiendo el flujo retrógrado. Existen dos conjuntos de válvulas: las auriculoventriculares (AV), que como dice la palabra separan las aurículas de los ventrículos, y son la mitral (entre cavidades izquierdas) y la tricúspide (entre cavidades derechas); y por otro lado las válvulas sigmoideas (S), denominadas válvulas aórtica y pulmonar, que separan los ventrículos de los vasos arteriales correspondiente.

Las valvas se mueven pasivamente cuando la sangre que fluye las empuja y se cierran o abren por diferencias de presión entre las cavidades que separan.

¿Cómo funciona una célula cardíaca?

Como ya mencionamos, la mayor parte del corazón está formado por músculo cardíaco, es decir, células contráctiles, pero, como veremos más adelante en este capítulo, alrededor del 1% de las células cardíacas están especializadas en generar potenciales de acción espontáneamente. ¡Esto permite que el corazón pueda contraerse sin una conexión con otras partes del cuerpo! La señal para la contracción se origina dentro del propio corazón, en esas pocas células conocidas como marcapasos cardíaco (*ver más adelante en este capítulo*).

Vamos a centrarnos ahora en las células contráctiles. Estas células son células musculares estriadas que tienen una característica fundamental: están conectadas a través de los discos intercalares. Los discos intercalares tienen dos componentes llamados desmosomas y uniones en hendidura. Los desmosomas unen entre sí las células adyacentes y permiten que la fuerza creada en una célula se transfiera a la célula adyacente. Las uniones en hendidura conectan eléctricamente las células del músculo cardíaco entre sí. Es decir, a pesar de que el corazón está formado por millones de células musculares, todas funcionan al unísono, como si fuesen una sola. Esto se conoce como sincitio, y es fundamental para lograr una contracción coordinada que genere una correcta expulsión de la sangre, y es una diferencia fundamental con el músculo estriado esquelético (*Capítulo 6*).

¿Cómo hace la célula para generar una respuesta contráctil ante la llegada del estímulo eléctrico?

Las células cardíacas que conforman el miocardio tienen varias propiedades: son células excitables, contráctiles y con capacidad de relajación.

Es decir, son células que ante la llegada de un estímulo externo generan un potencial de acción (*excitables*), una vez generado el potencial de acción su respuesta es la contracción (*contráctiles*), y finalizado este proceso, tiene mecanismos intracelulares capaces de regresar a la situación inicial (*relajación*).

Nótese en este punto que las células contráctiles del miocardio NO tienen automatismo, es decir ellas deben esperar a que les llegue el estímulo que se generó en las células automáticas (células del *Sistema Cardionector*).

Enfoquémonos nuevamente en la célula contráctil. Llega el estímulo, generado y conducido por las células del Sistema Cardionector, y permite que el cardiomiocito establezca un potencial

de acción (PA). Las características típicas del PA de un cardiomiocito serán expuestas en la siguiente sección del presente capítulo.

¿Cuál es el nexo entre el potencial de acción (actividad eléctrica) y la contracción (actividad mecánica)?

Como puede apreciarse en la **Figura 9.18**, el nexo es el ion calcio. Como veremos más adelante, durante la larga fase 2 del PA, llamada meseta, ingresa Ca^{2+} por canales de calcio lentos voltaje-dependientes (I_{CaL}), también conocidos como receptores de Dihidropiridina (las siglas del inglés: *DHPR*), ya que son bloqueados por una familia de fármacos con dicho nombre.

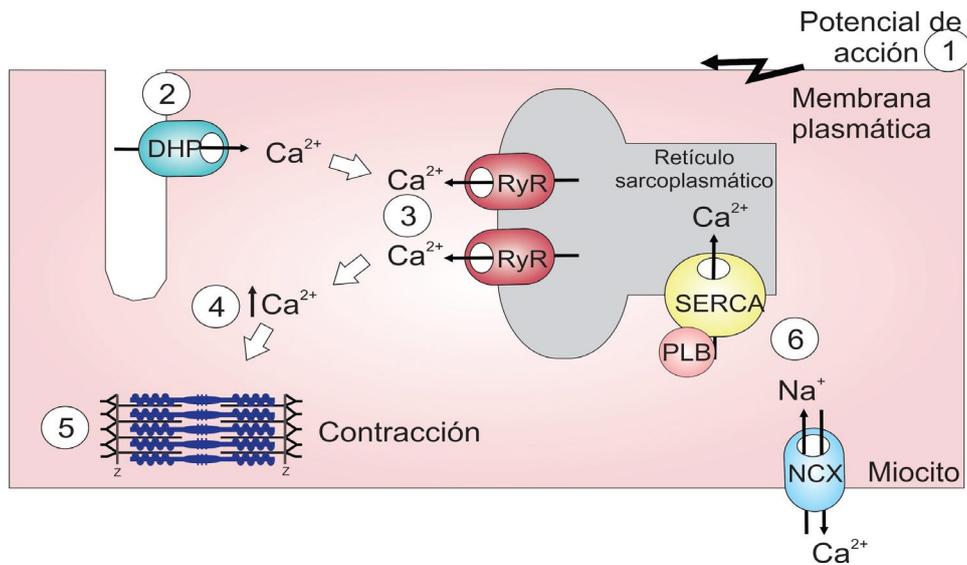
Entonces, el Ca^{2+} que ingresa por dichos canales, estimula la salida de mayor cantidad de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplasmático (RS) a través de otros canales llamados Receptores de Ryanodina (RyR), mecanismo de “salida de calcio, inducida por calcio”. Es decir, una pequeña cantidad de Ca^{2+} que ingresa por los I_{CaL} , induce la salida de una gran cantidad de Ca^{2+} desde el RS, el cual se unirá a las proteínas contráctiles del sarcómero y permitirá finalmente la contracción. La unión del Ca^{2+} a la troponina C, genera un cambio de conformación que permite la unión de la actina con la miosina (*ver Capítulo 6*).

¿Cómo se logra la relajación?

Evidentemente, el Ca^{2+} que aumentó en el citosol durante la sístole debe volver a sus concentraciones diastólicas para que la célula se relaje. Esto ocurre gracias a una bomba de calcio ubicada en el RS, llamada SERCA, que ingresa el ion en contra de su gradiente de concentración nuevamente al reservorio, quedando disponible en la próxima contracción. Como veremos más adelante, SERCA está regulada por otra proteína llamada fosfolamban.

En el corazón, el Ca^{2+} también puede ser extruido de la célula por el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) funcionando en su modo directo, es decir, introduciendo 3 moléculas de Na^+ y extruyendo 2 de Ca^{2+} (**Figura 9.18**).

Figura 9.18. Acoplamiento excito-contráctil en un miocito ventricular



Esquema que representa un miocito ventricular (rectángulo rosado) en donde se enumeran los acontecimientos implicados en el acoplamiento excito-contráctil. 1: llega un potencial de acción (PA), 2: durante la fase 2 del PA entra calcio por los canales DHP, 3: se genera la salida de calcio inducida por calcio, 4: el calcio se une a las proteínas del sarcómero, 5: se produce la contracción celular, 6: el calcio es retomado por la bomba de calcio (SERCA) del retículo sarcoplasmático (RS) y extruido al exterior celular por el intercambiador sodio/calcio funcionando en su modo directo (NCX).

Ciclo cardíaco

El término ciclo cardíaco hace referencia a la secuencia de eventos mecánicos, eléctricos y sonoros que se repiten entre un latido del corazón y el siguiente. Una forma de estudiarlo es a través de los gráficos que relacionan los cambios de presión (eje Y del gráfico) en función de los cambios de volumen (eje X del gráfico) que ocurren a nivel ventricular, conocidos como “bucle presión-volumen.”

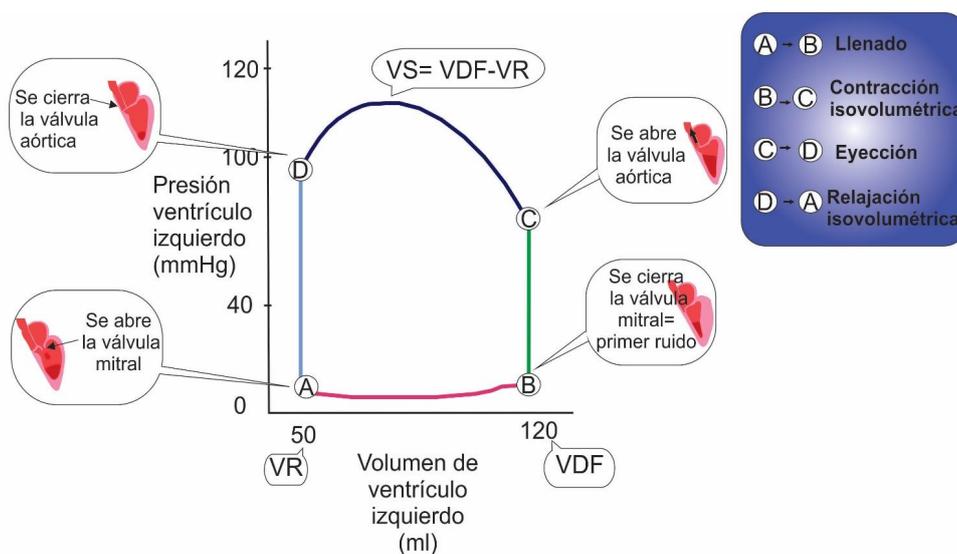
Apoyándonos en la **Figura 9.19**, iremos describiendo el bucle, utilizando como ejemplo al ventrículo izquierdo. Como es un bucle, podemos empezar a describirlo en cualquier punto. Tomemos el **punto A**, en este punto la aurícula ya se ha llenado y eso genera la apertura de la válvula AV. Tras su apertura comienza la fase de llenado ventricular, que como puede observarse en la figura, genera un aumento de volumen de 70 ml; desde 50 ml (volumen residual) hasta llegar a 120 ml (volumen diastólico final). Estos cambios de volumen generan mínimos cambios en la presión intraventricular, destacándose sólo un leve aumento al final de la fase de llenado con la conocida “patada auricular”, la cual es una contracción auricular destinada a terminar de llenar el ventrículo. Una vez que el ventrículo está lleno, estamos en el **punto B**, momento en que nuevamente por diferencias de presión, se genera el cierre de la válvula AV. La siguiente etapa ocurre en un ventrículo lleno, con ambas válvulas cerradas (la AV que se acaba de cerrar y la aórtica que aún no se abrió). En esta fase el ventrículo comienza a contraerse y generar en consecuencia un aumento de la presión dentro de la cavidad sin cambios del volumen. A esta etapa se la denomina contracción isovolumétrica

sistólica. ¿Hasta qué punto aumentará la presión? Hasta lograr alcanzar la presión del otro lado de la válvula, es decir, en este caso, si hablamos de ventrículo izquierdo, la presión en la arteria aorta. Es por eso que, en condiciones fisiológicas, la presión aumenta hasta 80 mmHg, momento en que se abre la válvula aórtica (**punto C**), y comienza la fase de eyección. Durante esta fase la presión aumenta aún más, hasta alcanzar el valor máximo de 120 mmHg, mientras que como era de esperar el volumen dentro de la cavidad ventricular disminuye hasta quedarse nuevamente con el volumen residual. Es decir, que el volumen de sangre que eyecta el corazón en cada latido es de 70 ml (volumen sistólico). Llegamos al **punto D**, en el cual se genera el cierre de la válvula sigmoidea, y comienza la etapa de relajación ventricular, conocida como relajación isovolumétrica diastólica. La presión intraventricular disminuirá hasta un punto tal, en el que la presión auricular nuevamente sea mayor que la ventricular, y por lo tanto se genere la apertura de la válvula AV (**punto A**) y comience nuevamente el ciclo. Si bien hemos descrito los cambios en el VI, lo mismo ocurre en el VD, el cual maneja los mismos volúmenes, pero valores de presión significativamente menores (5 veces menor).

Durante el ciclo cardíaco ocurren fenómenos sonoros: los ruidos cardíacos. Los dos principales se producen por el cierre de las válvulas. El primer ruido es producto del cierre de la válvula AV, mientras que el segundo ruido es generado por el cierre de la válvula sigmoidea. Hay otros dos ruidos que son el tercero y el cuarto. Ambos ocurren durante el llenado ventricular, el tercero durante el llenado rápido, y el cuarto ruido es generado por la “patada auricular” frente a un ventrículo más rígido.

Por último, es importante hacer notar que, si en este mismo gráfico trazamos una línea imaginaria entre el **punto D** y el **punto B**, podremos dividir al ciclo en los dos grandes momentos del ciclo cardíaco: la **sístole** (que involucra la fase de contracción isovolumétrica y la eyección) y la **diástole** (que involucra la fase de relajación isovolumétrica y el llenado).

Figura 9.19. Bucle presión – volumen del ventrículo izquierdo



Esquema de los cambios de presión y de volumen en el ventrículo izquierdo a lo largo del ciclo cardíaco. VR: volumen residual, VDF: volumen diastólico final, VS: volumen sistólico.

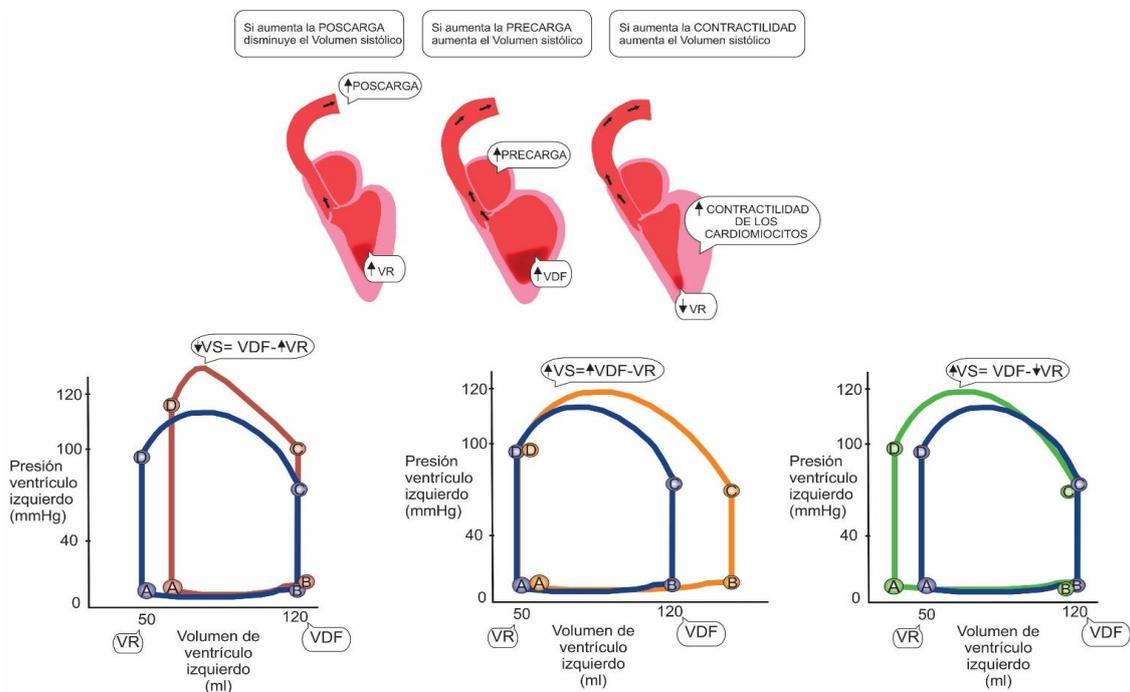
Volumen sistólico- Volumen minuto

El volumen sistólico (VS), también llamado volumen latido, es la cantidad de sangre bombeada por un ventrículo durante la contracción, y tiene un valor normal, como vimos previamente, de aproximadamente 70 ml. El VS depende de tres variables que son:

- La precarga (la tensión de la pared ventricular al finalizar el llenado)
- La contractilidad
- La poscarga (la tensión de la pared ventricular previo a la eyección)

Como veremos a continuación, estas tres variables se pueden modificar, llevando a un cambio en el VS (**Figura 9.20**).

Figura 9.20. Representación en el bucle presión-volumen como se afecta el VS



Tres bucles presión-volumen en donde se esquematiza cómo influyen los cambios en: la poscarga (izquierda, línea color roja), la precarga (medio, línea color amarilla) y la contractilidad (derecha, línea color verde) sobre el VS. El bucle control se representa en color azul.

El volumen minuto (VM) o gasto cardíaco (GC) es la cantidad de sangre que eyecta el corazón en un minuto, y por lo tanto puede calcularse multiplicando el VS por la frecuencia cardíaca (FC). Teniendo en cuenta que la FC promedio es de 75 latidos por minuto, el VM oscila en los 5000 ml/min.

$$VM = VS * FC$$

Regulación del volumen minuto

Como ya dijimos, el VM depende del VS y de la FC, por lo que variaciones en cualquiera de dichos parámetros generarán cambios del VM, y si sabemos que el VS además depende de la precarga, contractilidad y poscarga, tenemos definidos los 4 parámetros de los cuales dependerá el VM (**Figura 9.21**).

Frecuencia cardiaca

La FC es la cantidad de veces que el corazón late por minuto. Tiene un rango de valores normales que van desde los 60 hasta los 100 latidos por minuto. Por debajo de 60 lat/min se denomina *bradicardia*; y por encima de 100 lat/min *taquicardia*. Como veremos en la siguiente sección del presente capítulo, esto depende del correcto funcionamiento del sistema cardionector. Como se explicará en detalle más adelante, el sistema nervioso autónomo puede regular la FC, actuando sobre las células del nódulo sinusal. La acetilcolina (neurotransmisor del sistema parasimpático) disminuye la FC, mientras que la noradrenalina (neurotransmisor del sistema simpático) aumenta la FC. Esto lo pueden llevar a cabo mediante la activación o inhibición de canales iónicos presentes en dichas células.

Precarga

Como ya fue mencionado, la precarga es la tensión de la pared ventricular al final del llenado, es decir se corresponde con el VDF. Está directamente relacionada con el retorno venoso, es decir, la cantidad de sangre que ingresa al corazón desde la circulación venosa. Existen tres factores principales que afectan el retorno venoso: 1) la compresión de las venas que retoman sangre al corazón por los músculos esqueléticos, 2) los cambios de presión en el abdomen y el tórax durante la respiración y 3) la inervación simpática de las venas. La pregunta en este punto debería ser: ¿por qué el retorno venoso modifica el VS? A medida que el ventrículo se llena, esto estira las paredes y este estiramiento genera dentro de la célula ventricular una mayor generación de puentes cruzados entre la actina y la miosina en el sarcómero, esencial para generar la fuerza. Es por ello, que a este tipo de regulación del VS se lo denomina regulación heterométrica, porque cambia (hetero=distinto) la longitud del sarcómero, que ahora es capaz de generar más fuerza, y por lo tanto de aumentar el VS.

Contractilidad o inotropismo

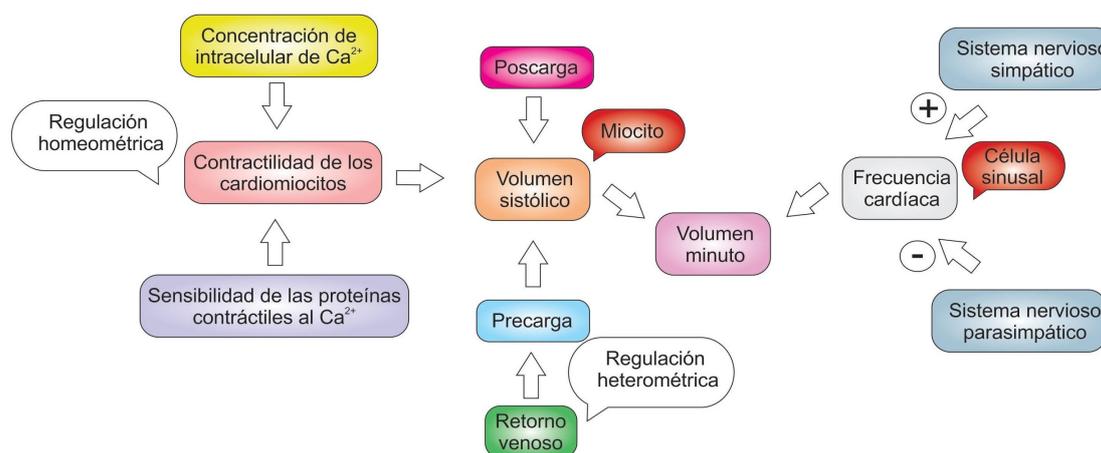
La contractilidad es una propiedad de la célula cardiaca, que depende fundamentalmente de la concentración de Ca^{2+} intracelular y de la afinidad de las proteínas del sarcómero (troponina C) por el mismo. En contraste con la precarga, este tipo de regulación del VS se denomina homométrica porque como veremos, la longitud del sarcómero no se modifica (homo=igual). A modo general, cualquier sustancia que aumente la contractilidad se denomina inotrópica positiva, y toda sustancia que la disminuya se llama inotrópica negativa. La noradrenalina (neurotransmisor del sistema simpático) es un agente inotrópico positivo, ¿por qué? Para

responder a esta pregunta hay que recordar la **Figura 9.18**, en la cual se esquematiza el acoplamiento excito-contráctil. Así, identificaremos los puntos de entrada de Ca^{2+} al citosol, que son el canal de Ca^{2+} tipo L y el canal RyR, es decir, la fosforilación y consecuente activación de dichos canales por el sistema simpático genera aumento de la contractilidad por aumento de la concentración de Ca^{2+} citosólica. Además, y para completar, la noradrenalina fosforila a fosfolamban (proteína que inhibe a la bomba de Ca^{2+} , SERCA), esta fosforilación libera a la SERCA, la cual ahora es capaz de reintroducir el Ca^{2+} al RS, y así tener un efecto relajante más rápido, y asegurar la disponibilidad de Ca^{2+} para la próxima contracción. Por último, algunas fosforilaciones en las proteínas del sarcómero pueden aumentar su afinidad por el Ca^{2+} , y así, incluso sin cambios en la concentración de dicho ion, tener un efecto inotrópico positivo.

Poscarga

El término poscarga hace referencia a la tensión de la pared ventricular justo antes de la eyección, y está directamente relacionada con la presión que se le opone y a la cual debe “vencer” para lograr que se abran las válvulas sigmoideas. En el caso del VI, la poscarga está determinada por la presión arterial. Si aumenta la presión arterial, el VI en el primer latido no podrá superar esa presión y aumentará el volumen residual, situación que en los próximos latidos se revertirá por mayor estiramiento de las paredes y además por el aumento del grosor de la pared ventricular (hipertrofia). Como se vio en el anexo de Hipertensión Arterial, una consecuencia directa del aumento de la presión arterial genera un aumento de la sobrecarga hemodinámica (poscarga) que a largo plazo conduce a la generación de hipertrofia cardíaca.

Figura 9.21. Regulación del VM o gasto cardíaco



Principales determinantes del Volumen minuto (en color lila): la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico, y todas las variables que influyen sobre ambos. +: estimula; - inhibe.

El estudiante puede acceder a material audiovisual del tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128329> a cargo de la docente de la Cátedra de fisiología Agustina Silvestri.

Electrofisiología cardíaca. Regulación de la frecuencia cardíaca

Así como hemos estudiado el funcionamiento mecánico del corazón, en este apartado abordaremos un pequeño grupo de células llamadas *células marcapasos* o *automáticas*. Éstas representan sólo el 1% de la masa de células cardíacas e inician por sí mismas una actividad eléctrica capaz de producir que todas las células del corazón se exciten y contraigan de manera altamente organizada. Además, estudiaremos las diferencias que existen entre los potenciales de acción de las células automáticas y las contráctiles, haciendo referencia a su morfología y a las corrientes iónicas involucradas en cada fase.

¿Qué es el automatismo?

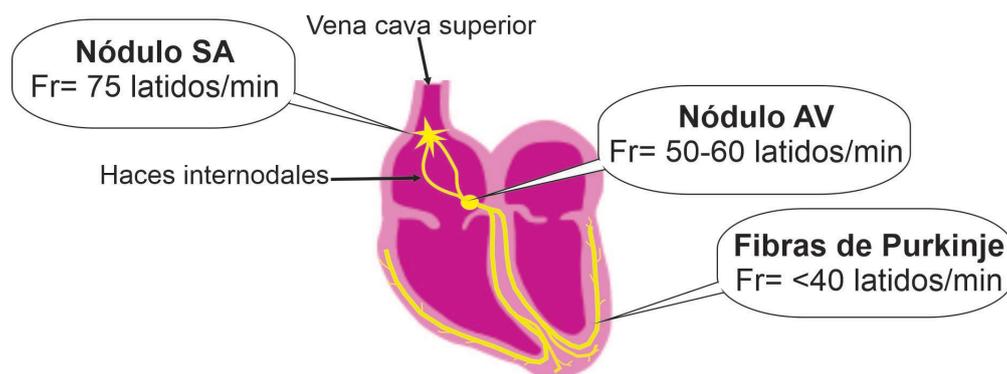
Es la capacidad de algunas células de generar potenciales de acción (PA) sin la necesidad de recibir un estímulo externo. En el corazón, sólo tienen esta propiedad las células que conforman el sistema cardionector, las cuales justamente reciben el nombre de células automáticas. Es importante aclarar que todas las células del Sistema Cardionector son **automáticas**.

El sistema cardionector está conformado, desde la base del corazón hacia el ápex, por:

- El nódulo sinusal o sinoauricular (NSA)
- El nódulo auriculoventricular (NAV)
- Las fibras de Purkinje (FP)

Sistema cardionector o de conducción

El Sistema Cardionector normalmente comienza en el **NSA**, ubicado en la aurícula derecha, en las cercanías de la desembocadura de la vena cava superior. Luego el impulso llega al NAV, ubicado estratégicamente entre las aurículas y los ventrículos, a través de haces internodales. Como veremos más adelante, el rol del **NAV** es fundamental para dividir funcionalmente la actividad auricular de la ventricular. Ya en los ventrículos, la despolarización desciende por el tabique interventricular a través del **haz de His**, conformado por células conductoras especializadas conocidas como **FP**. Finalmente, el haz se divide en las ramas fasciculares derecha e izquierda, que descienden hasta la punta del corazón, formando fibras cada vez más pequeñas, dispersas entre las células contráctiles (**Figura 9.22**).

Figura 9.22. Sistema cardionector

Ubicación y frecuencia de descarga de potenciales de acción aproximada de los nódulos y células que conforman el sistema cardionector. SA=sinusal, AV=auriculo-ventricular.

¿Cómo se relacionan la generación de potenciales de acción de las células automáticas y la frecuencia cardíaca?

Una cuestión que muchas veces es compleja de interpretar es la relación entre la generación de potenciales de acción (PA) en las células automáticas y la frecuencia cardíaca (FC); y es justamente aquí el punto más interesante, ya que la FC está determinada por la frecuencia de descarga de PA de las células del NSA, *el marcapasos primario del corazón*. Es decir, la cantidad de PA que se generan en un minuto en las células del NSA, son en definitiva la cantidad de latidos cardíacos en el mismo lapso.

Función del NSA: ¿por qué se inicia en el NSA si todas las células del Sistema cardionector tienen automatismo?

Si bien todas las células del Sistema Cardionector son automáticas, la presencia de un grupo de células que descarga a mayor frecuencia genera que el resto de las células automáticas sigan su ritmo. Así, el NSA se convierte en el marcapasos primario del corazón porque fisiológicamente, su frecuencia de descarga de PA es la máxima (75 descargas/minuto). Por el contrario, la frecuencia de descarga de PA de las células del NAV es de 60 a 50 descargas/minuto y la de las FP menor a 40 descargas/minuto. Si por algún motivo patológico las células del NSA no pudiesen generar PA, las células del NAV tomarían el mando, y entonces el corazón latiría a una frecuencia de 50 a 60 latidos/minuto (la frecuencia de generación de PA en el NAV).

Función del NAV

El NAV cumple la función esencial de retrasar la despolarización ventricular, y en consecuencia su contracción, permitiendo el correcto llenado de las cavidades ventriculares y una adecuada eyección durante la sístole. Este retardo se genera porque las células del NAV poseen una menor velocidad de conducción, debido al tipo de conexinas (proteínas que forman las uniones en hendidura) presentes entre las células del nódulo.

Función del Haz de His y sus ramas

Para poder comprender su función, es más fácil pensar que pasaría si no existiera el Haz de His y sus ramas: las señales eléctricas de las aurículas fluirían directamente hacia los ventrículos en sentido caudal, los ventrículos comenzarían a contraerse desde la base hacia el ápex, pero, se encontrarían con un problema, ya que las válvulas sigmoideas están localizadas en la base. ¿Cómo podría eyectarse la sangre correctamente? Así, la función del Haz de His y sus ramas es crear una vía rápida de llegada del impulso eléctrico hasta el ápex, permitiendo así que la contracción se genere desde allí hacia la base de corazón, donde están ubicadas las válvulas sigmoideas, y se pueda producir finalmente la correcta eyección de la sangre.

Bases celulares del automatismo de las células del NSA

Ahora que sabemos cómo funciona el Sistema Cardionector, vamos a introducirnos un poco más en el funcionamiento celular, estudiando las corrientes eléctricas que les permiten a dichas células tener automatismo.

Una de las características electrofisiológicas más peculiares de las células del NSA es su potencial de membrana en reposo (PMR) *inestable*, el cual tiene un valor diastólico máximo menos negativo que el del resto de los miocitos cardíacos (aproximadamente de -55mV) y que se va despolarizando paulatinamente hasta alcanzar el umbral necesario para generar un PA. En las células automáticas el PMR se denomina **Potencial Marcapasos**, y el valor más negativo que alcanza se llama **Potencial diastólico máximo** (PDM).

¿Qué permite que el potencial de membrana sea inestable?

Como ha sido desarrollado en los capítulos de electrofisiología celular, para que el potencial de membrana de una célula se despolarice, es necesaria la activación de canales que generen corrientes despolarizantes, es decir que introduzcan cargas positivas (Na^+ y Ca^{2+}). Así, en las células del NSA se activan corrientes de Na^+ (I_{funny}) y de Ca^{2+} ($I_{\text{Ca-T}}$) que permiten la despolarización progresiva y automática, característica de dichas células hasta que se llega al valor umbral y se desencadena el PA.

La corriente más importante del NSA, según el científico *Di Francesco*, es I_{funny} (f por su denominación en inglés “funny”, que significa graciosa, rara, singular). I_{funny} es una corriente catiónica, que se activa por la hiperpolarización y cuyos canales permiten el transporte tanto de Na^+ (influjos) como de K^+ (eflujos), a predominio del primero. Además, la corriente generada por $I_{\text{Ca-T}}$ contribuye con la porción final de la despolarización diastólica.

En resumen, el potencial de membrana se va despolarizando por la entrada de Na^+ por I_f , y la entrada de Ca^{2+} por $I_{\text{Ca-T}}$.

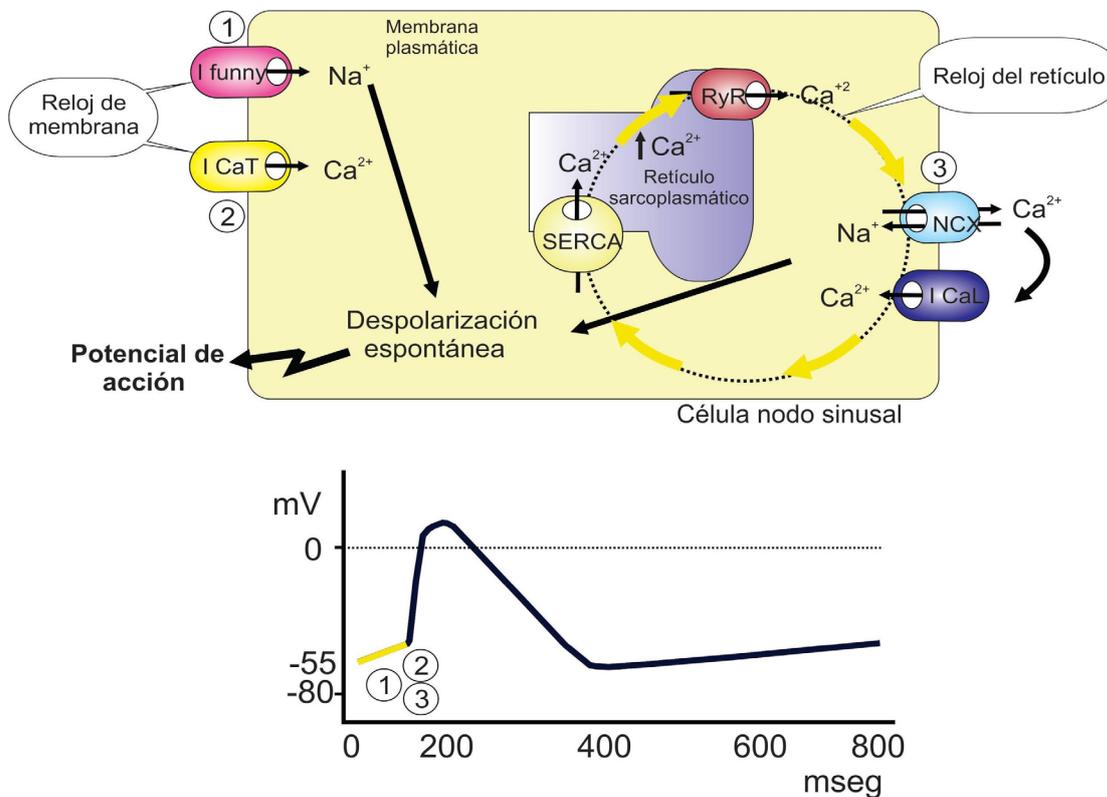
Además de las corrientes de membrana mencionadas previamente, el Ca^{2+} intracelular contribuye con la despolarización diastólica observada en las células automáticas. El grupo de investigación del *Dr. Lakatta* mostró que la liberación espontánea de Ca^{2+} desde el RS a través

del receptor RyR favorece la salida del Ca^{2+} citosólico por el modo directo del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX). El NCX funcionando en el modo directo promueve el intercambio electrogénico de 3 iones Na^+ extracelulares por un ion Ca^{2+} intracelular generando en consecuencia la ganancia neta de una carga positiva o sea una corriente despolarizante (I_{NCX}).

En resumen, según esta teoría el potencial de membrana se va despolarizando espontáneamente por la entrada de Na^+ por I_{NCX} , activado por la salida de Ca^{2+} del RyR.

En conjunto, como puede observarse en el esquema de la **Figura 9.23**, en las células marcapasos funcionan ambos mecanismos: uno de “membrana”, en el cual está implicada la corriente I_f y la I_{CaT} , y uno interno o del retículo, en el cual intervienen el receptor de RyR y la corriente generada por el intercambiador NCX funcionando en su modo directo.

Figura 9.23. Relojes de membrana y del retículo que explican la inestabilidad del potencial marcapasos



Panel superior: esquema de una célula sinusal en donde se marcan las corrientes involucradas en la despolarización espontánea, y su relevancia al inicio (1) o más hacia el final (2 y 3) de la fase 4 (línea amarilla en el panel inferior).

Tipos de potenciales de acción: de respuesta rápida o de respuesta lenta

Las células cardíacas (auriculares, ventriculares y células pertenecientes al Sistema Cardionector) se caracterizan por tener PA con iniciación, forma y duración específica, determinada por las diferencias regionales en las corrientes iónicas.

En el corazón se pueden observar dos tipos principales de PA según la velocidad de despolarización o pendiente de la fase 0. Los potenciales de *respuesta rápida*, que están presentes en células caracterizadas por la alta permeabilidad al potasio (K^+) durante el PMR

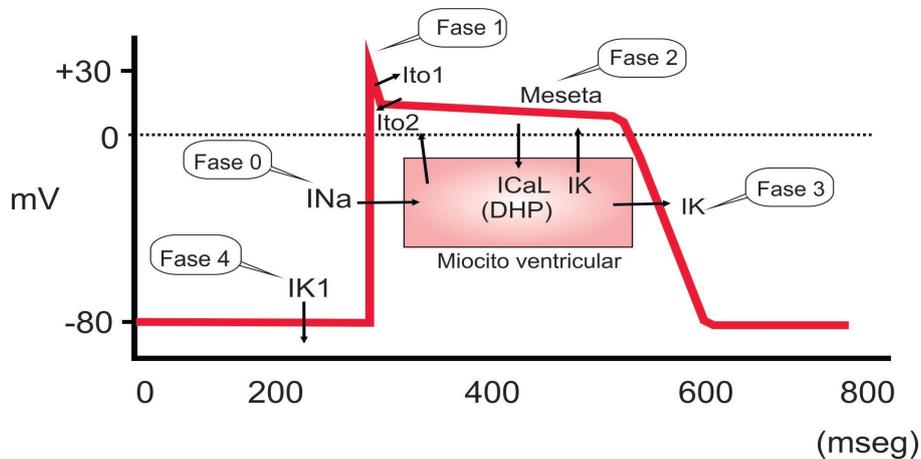
como la aurícula, el ventrículo y en las FP. Mientras que los potenciales de acción de *respuesta lenta* se presentan en las células los NSA y NAV, con baja permeabilidad al K^+ entre dos PA consecutivos.

A continuación, se describirán las fases en las que pueden dividirse los PA de *respuesta rápida* y luego los de *respuesta lenta* indicando la o las corrientes responsables de cada una.

PA de respuesta rápida

La **Figura 9.24** representa esquemáticamente un PA ventricular (como ejemplo de los PA de respuesta rápida) y las corrientes involucradas en cada una de las fases. El PA se divide en 5 fases (de fase 0 a la 4).

Figura 9.24. Potencial de acción de un miocito ventricular como ejemplo de PA rápida



Cambios del voltaje (mV) en función del tiempo (mseg) durante las fases del PA y las corrientes principales en cada una de ellas. La flecha indica el sentido del ion (hacia adentro o afuera del miocito).

Fase 4 (Potencial de membrana en reposo): Corriente de potasio con rectificación hacia adentro (I_{K1})

La **fase 4** corresponde al potencial de membrana (V_m) en ausencia de actividad eléctrica entre dos PA, es decir al PMR. El PMR de las células cardíacas de respuesta rápida en condiciones fisiológicas tiene un valor aproximado de -80 mV y está determinado fundamentalmente por la concentración intra y extracelular del ion potasio (K^+) y su permeabilidad. La importancia de ambas concentraciones se ve valorada durante la isquemia de miocardio, en la cual se produce una hipercalemia local y la $[K^+]_{extracelular}$ puede alcanzar valores de 10-20 mM luego de pocos minutos de la oclusión arterial, generando en consecuencia la despolarización del PMR. Esta despolarización parcial del PMR genera la inactivación de los canales de Na^+ voltaje-dependiente, y por lo tanto la pérdida de excitabilidad de la célula cardíaca.

El PMR de las células ventriculares y auriculares está determinado casi exclusivamente por la corriente de K^+ a través de los canales conocidos como **rectificadores hacia adentro o anómalos (I_{K1})**.

Fase 0: Corriente de Sodio (I_{Na}).

La **fase 0** (despolarización rápida) desplaza el V_m a valores entre +15 y +35 mV. Esta rápida despolarización depende de la apertura de canales **rápidos de Na^+ voltaje-dependiente**.

Durante el PMR el canal de Na^+ está cerrado, sin embargo, cuando se despolariza el V_m y alcanza un valor cercano a -70 mV, la compuerta de activación del canal se abre rápidamente, produciendo la entrada de Na^+ a favor de su gradiente electroquímico, causando una mayor despolarización y provocando la apertura de canales de Na^+ adicionales. Cuando se han activado suficientes canales el proceso se hace regenerativo y se produce la rápida despolarización o fase 0 del PA, durante la cual el V_m llega a valores cercanos al potencial de equilibrio del Na^+ ($E_{Na^+}=+53$ mV). El voltaje al cual un número suficiente de canales de Na^+ se abren para iniciar el PA representa el umbral necesario para disparar PA. La I_{Na} además de ser voltaje-dependiente, es tiempo-dependiente, por lo que luego del primer milisegundo comienza a disminuir la corriente y la compuerta de inactivación del canal se cierra.

Una vez que el canal se encuentra en el estado inactivo (con la compuerta de inactivación cerrada) no puede volver a abrirse a menos que se remueva la inactivación, lo cual es sólo es posible cuando el V_m vuelve a valores cercanos al PMR y luego de un período de tiempo determinado. Recién a finales de la fase 3 las compuertas pueden retomar su estado cerrado, situación que genera que los canales de Na^+ estén nuevamente disponibles para volver a abrirse y disparar un nuevo potencial de acción.

Como se vio en el *Capítulo 4*, este comportamiento de los canales de Na^+ es lo que explica los *periodos refractarios absoluto (PRA) y relativo (PRR)*. El PRA es el tiempo durante el cual no se puede generar un nuevo PA en la célula independientemente de la magnitud del estímulo que llegue; y esto se debe a que los canales de Na^+ están inactivados. Por el contrario, el PRR es el lapso en el cual sólo estímulos muy superiores a los necesarios para alcanzar el umbral podrán generar un nuevo PA; y esto se debe a que algunos canales de Na^+ ya se han recuperado de la inactivación y están nuevamente disponibles. El PRA abarca desde la fase 0 hasta la primera mitad de la fase 3. El PRR abarca la segunda mitad de la fase 3.

Fase 1: Corriente transitoria hacia afuera (I_{to})

La **fase 1** del PA cardíaco consiste en una rápida repolarización transitoria que lleva el potencial de membrana a valores cercanos a cero. Esta repolarización temprana se debe primariamente al eflujo de K^+ , a través de canales voltaje y tiempo dependientes. La corriente responsable de la fase 1 se denomina **transitoria hacia afuera, I_{to}** .

I_{to} está compuesta a su vez por dos corrientes separadas: I_{to1} y I_{to2} . I_{to1} es una corriente de K^+ independiente de la concentración intracelular de Ca^{2+} y sensible al bloqueante 4-aminopiridina. I_{to2} es una corriente de Cl^- (influjo de Cl^-) que depende para activarse del Ca^{2+} intracelular ($I_{Cl(Ca)}$), es decir toma más relevancia en la primera porción de la meseta del PA (fase 2).

Fase 2 o de meseta: Equilibrio entre corrientes despolarizantes de Calcio (I_{Ca}) y corrientes repolarizantes (I_K)

La **fase 2** es característica del PA de los miocitos ventriculares cardíacos y, debido a que el V_m permanece relativamente constante durante varios milisegundos, se denomina **meseta**. La presencia de esta prominente meseta es la responsable de la larga duración del PA en las células cardíacas, la cual marca la mayor diferencia entre los PA de las células cardíacas y las esqueléticas o nerviosas.

Esta meseta se genera por el equilibrio entre corrientes despolarizantes y repolarizantes. La principal corriente despolarizante de la fase 2 es una **corriente de Ca^{2+} (I_{Ca})**, mientras que las corrientes repolarizantes de la fase 2 están representadas al inicio por $I_{Cl(Ca)}$, ya mencionada en la fase 1, y hacia el final de la meseta por corrientes de K^+ tardías (I_K), que como veremos más adelante se transformarán en las corrientes responsables de la fase 3.

Como fue explicado en la sección anterior, el Ca^{2+} que ingresa durante la meseta del PA lo hace a través canales operados por voltaje que presentan inactivación lenta, razón por la cual se los llama canales de Ca^{2+} **tipo L** por “lentos” (Corriente: I_{CaL}). Como también fue mencionado, **I_{CaL} es fundamental en la función cardíaca, ya que el calcio que ingresa por dicho canal representa el nexo en el acoplamiento excito-contráctil cardíaco.**

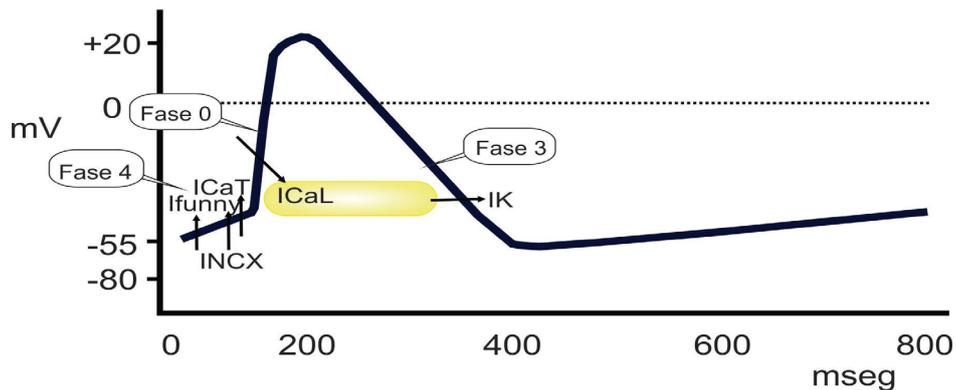
Fase 3: Corriente tardía de potasio (I_K)

La **fase 3** corresponde a la repolarización final del V_m durante el PA, volviendo al PMR. La inactivación de los I_{CaL} hace que se pierda el balance que existía entre las corrientes presentes en la meseta y por lo cual la corriente generada I_K empieza a predominar. A medida que el K^+ sale de la célula a través de I_K el potencial de membrana se va repolarizando y alcanza valores en los cuales la inhibición de I_{K1} desaparece. Por lo tanto, en el final de la fase 3, I_{K1} contribuye con la repolarización del V_m y luego se mantiene durante la fase 0.

PA de respuesta lenta

Como se mencionó previamente los PA de *respuesta lenta*, están presentes en las células de los NSA y NAV. A continuación, se describirá las fases del PA de las células del NSA como ejemplo de PA de respuesta lenta (**Figura 9.25**).

Figura 9.25. Potencial de acción de célula del NSA como ejemplo de PA lento



Cambios del voltaje (mV) en función del tiempo (mseg) durante las fases del PA y las corrientes principales en cada una de ellas. La flecha indica el sentido del ion (hacia adentro o afuera del miocito).

Fase 4: Potencial marcapaso: Corriente I_f , I_{CaT} y I_{NCX}

Como se mencionó anteriormente, la fase 4 de las células del NSA no presenta un PMR estable entre dos PA sucesivos, sino que exhibe una lenta despolarización espontánea denominada **potencial marcapaso**. El mecanismo que subyace al desarrollo del potencial marcapaso fue explicado previamente en este capítulo y sólo recordaremos que las corrientes involucradas son: I_{funny} , I_{CaT} y I_{NCX} . Además de su inestabilidad, esta fase tiene otra característica fundamental y es su valor negativo máximo, conocido como potencial diastólico máximo (PDM). El PDM de estas células es aproximadamente de -55 mV, y esto es debido a que la densidad de canales de K^+ generadores de I_{K1} es menor que en el resto del miocardio ordinario y, en consecuencia, la permeabilidad a los otros iones (Na^+ y Cl^-) adquiere un "peso" mayor en la determinación del V_m .

El potencial marcapaso lleva el PDM al umbral para generar un PA, y como se describirá más adelante la pendiente de la fase 4 o potencial marcapaso es la determinante más importante de la velocidad de generación de PA cardíacos, y es donde actúa el sistema nervioso autónomo para regular la FC.

Fase 0: corriente I_{CaL}

Una vez que el umbral se ha alcanzado se produce la despolarización o fase 0 debido a la apertura de canales de Ca^{2+} tipo L y no por canales rápidos de Na^+ , que se encuentran inactivos al PDM y durante el potencial marcapaso. En las células del NSA no hay fase 1 y la fase 2 es breve.

Fase 3: corriente I_K

Al igual que lo mencionado en las células ventriculares, la fase 3 de las células del NSA está determinada por la apertura de los canales de K^+ tardíos que retornan el V_m al PDM para así iniciar de nuevo.

La regulación de la frecuencia de descarga del NSA determina la frecuencia cardíaca

Como ya se ha explicado en el presente capítulo, las células del sistema cardionector son automáticas. A pesar de esta “independencia” por un estímulo externo, ambos componentes del sistema nervioso autónomo, simpático y parasimpático, son capaces de modificar la frecuencia de descarga de PA de las células del NSA, y con ello modificar la FC.

¿Cómo se puede modificar la frecuencia de descargas de PA del NSA, y con ello modificar la FC?

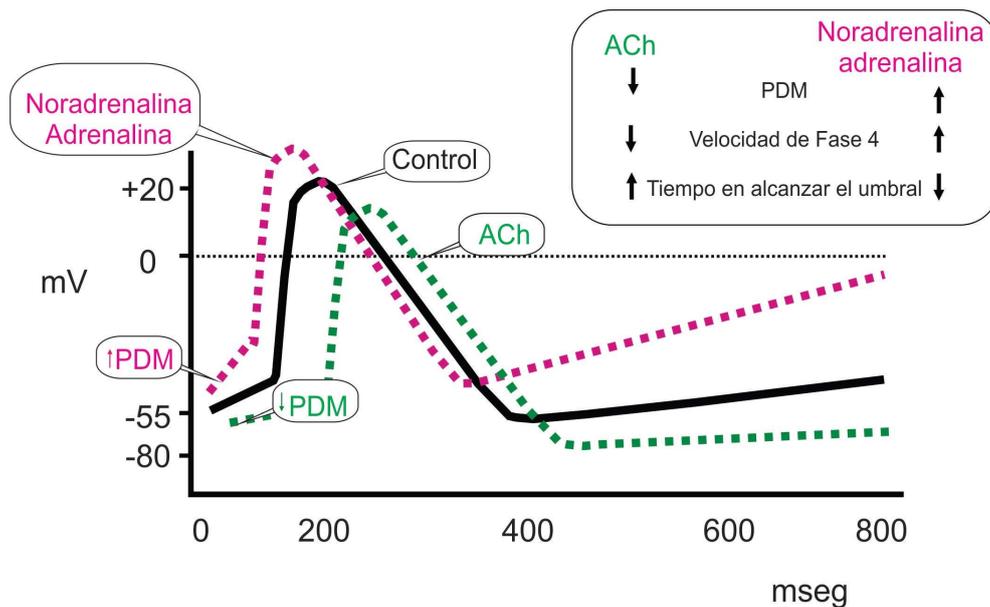
Para poder influir en la frecuencia de generación de PA, es necesario actuar en una fase previa a que el PA ya se haya disparado, por lo que la fase del PA que se puede modificar es la fase 4. Observando la **Figura 9.26**, se puede inferir que la fase 4 de las células del NSA se puede regular de manera general en 3 puntos:

- Modificando el valor del **PDM**, cuanto más negativo es, más lejos estará del umbral y por lo tanto más difícil será generar un PA, y viceversa.
- Modificando la **pendiente** del potencial marcapaso, cuanto menor sea la pendiente, más tardará en llegar al umbral y por lo tanto más difícil será generar un PA, y viceversa.
- Modificando el valor del **umbral**, cuanto mayor sea el valor del umbral, más difícil será alcanzarlo y por lo tanto más difícil será generar un PA, y viceversa.

El sistema nervioso autónomo puede modificar los **puntos 1 y 2**, mientras que las modificaciones en el punto 3 suelen no ser fisiológicas y suceden en respuesta a ciertos fármacos y a cambios en la composición iónica del líquido intersticial del corazón.

Los neurotransmisores liberados por los nervios autónomos influyen sobre el automatismo modificando las corrientes iónicas de las células del NSA. La Noradrenalina liberada ante una descarga simpática acelera la FC al incrementar la pendiente (**punto 2**) de la despolarización diastólica. Cuando dicho neurotransmisor se une al receptor β , acoplado a proteína Gs, se activa la adenilato-ciclase, incrementando la concentración de AMPc y en consecuencia activando a PKA. Así, de manera directa, el AMPc activa la corriente I_{funny} y por medio de la PKA activa la corriente de Ca^{2+} (I_{CaT}). Por el contrario, la Acetilcolina liberada ante una estimulación parasimpática, reduce la FC, disminuyendo la pendiente (**punto 2**) y además produciendo la hiperpolarización del PDM (**punto 1**). La reducción de la pendiente obedece a la disminución de las corrientes I_{funny} e I_{CaT} , mientras que el aumento en la negatividad se debe a la activación de una corriente de K^+ sensible a acetilcolina ($I_{\text{K(Ach)}}$). Ambos efectos son debidos a la unión del neurotransmisor a su receptor muscarínico M2, acoplado a proteína G_i . La subunidad α inhibe la enzima adenilato-ciclase, disminuyendo los niveles de AMPc y la consiguiente activación de PKA, y la subunidad $\beta\gamma$ activa al canal de $I_{\text{K(Ach)}}$.

Figura 9.26. Efecto del sistema nervioso autónomo sobre el potencial marcapaso



PA control de la célula del NSA (línea negra), efecto del sistema nervioso simpático (línea magenta) sobre la pendiente, y del sistema parasimpático (línea verde) sobre la pendiente y el PDM. En el recuadro se resumen los principales efectos.

Conducción del impulso cardíaco

El acoplamiento eléctrico de una célula sobre otra depende de la diferencia de potencial que existe entre ambas y de la resistencia de las uniones tipo “gap” (en hendidura) que conectan ambas células. Las uniones gap son sinapsis eléctricas que permiten el flujo de corrientes iónicas entre células vecinas. Están formadas por 2 conexiones, uno en cada una de las células que se conectan, los cuales a la vez están formados por conexinas (Cx). Cuando los conexones están alineados forman un canal acuoso continuo, conectando ambos citoplasmas. En el corazón predomina la Cx43, con excepción del NAV y partes del sistema de conducción. La Cx43 se encuentra en los miocitos ventriculares, principalmente a nivel de los discos intercalados (DI), determinando la conducción anisotrópica característica del corazón. La Cx45 por ejemplo está ubicada en las células del NAV, y tiene baja conductancia, situación que explica el retraso en dicho nódulo explicado más arriba en este mismo capítulo. Así, parecería que la Cx45, a nivel del NAV y el haz de His, provee una vaina aislante del miocardio circundante, mientras que la Cx40 provee la alta velocidad central y la Cx43 facilita el acoplamiento al miocito ventricular.

El estudiante puede encontrar material audiovisual complementario en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76341> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología Dra. Verónica De Giusti.

Anexo Electrocardiografía básica

El electrocardiograma (ECG) es una herramienta de diagnóstico que nos permite evaluar la actividad eléctrica del corazón. Así, el ECG es el registro gráfico de las *señales extracelulares* producidas por la propagación de los potenciales de acción a través de las células cardíacas en función del tiempo desde la superficie corporal. Las principales utilidades del ECG pueden resumirse en los siguientes puntos:

- Diagnóstico de trastornos en la generación del estímulo
- Diagnóstico de trastornos en la conducción del estímulo
- Determinación de lesión miocárdica
- Determinación de anomalías cavitarias

Coordenadas del papel del registro

El trazado electrocardiográfico queda construido sobre un sistema de abscisas y ordenadas que forman un cuadrículado sobre el papel de registro. Tanto las líneas horizontales como verticales están a una distancia de 1 mm.

Normalmente el papel se hace correr a una velocidad de 25 mm/segundo. Puede ocurrir que se utilice una velocidad de 12,5 mm/seg (en caso de bradicardias) o inversamente de 50 mm/seg (en caso de taquicardias).

Con respecto al voltaje, el equipo habitualmente está calibrado de modo que 1 mV produzca un desplazamiento vertical de 10 mm en el papel de registro. De la misma manera que para la velocidad, también se puede ajustar el voltaje para que 5 mm correspondan a 1 mV (en caso de complejos de gran amplitud como ocurre por ejemplo en una hipertrofia ventricular) o que 20 mm representen 1 mV (en caso de complejos pequeños como en una miocarditis). Tanto los cambios en la velocidad de corrida como en el voltaje deben quedar escritos en la misma tira de registro para que no existan confusiones al momento del análisis.

Vectores Eléctricos

La actividad eléctrica que se propaga por el corazón desde el NSA genera un movimiento de cargas que se representa mediante vectores. Si recordamos que el corazón es un órgano en tres dimensiones podemos relacionar su actividad eléctrica como vectores que se caracterizan por su magnitud dirección y sentido. Los vectores tienen una dirección, un sentido y una magnitud. La dirección y el sentido marcan el camino de la actividad eléctrica, llevando las cargas positivas en la punta y dejando las cargas negativas atrás. La

magnitud de los vectores dependerá de la masa de células implicadas (por ello, como veremos más adelante el vector que representa la despolarización de las paredes ventriculares es más largo que el vector auricular).

El vector lleva en su punta cargas positivas, y en su cola las cargas negativas. Como veremos más adelante, recordar esto es muy importante porque por convención, si el vector se dirige hacia el electrodo positivo del electrocardiograma, la deflexión que se dibuje en el papel de registro será hacia arriba, mientras que, si el vector se aleja del electrodo positivo, la deflexión será hacia abajo.

Vector de despolarización auricular

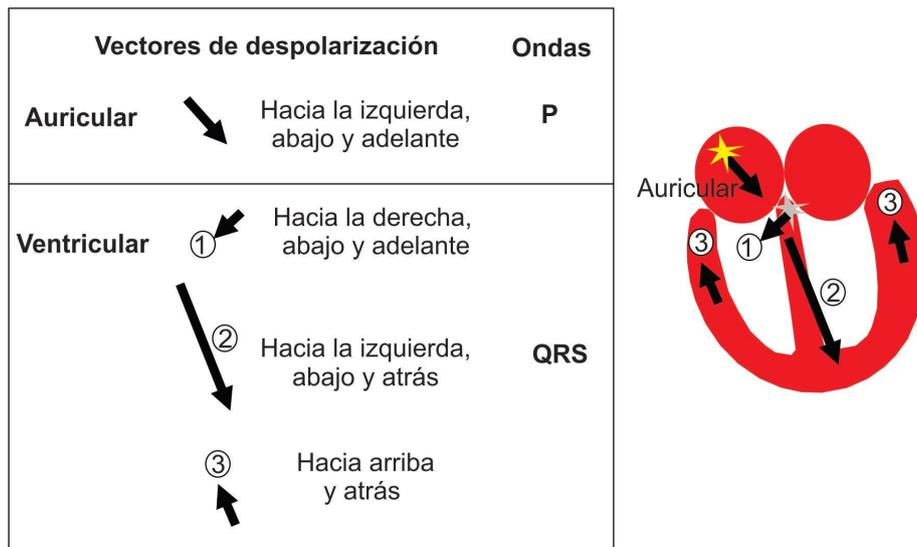
Dado que la ubicación del NSA en la aurícula derecha es superior y ligeramente posterior, la dirección global de la despolarización auricular será hacia la **izquierda** y **abajo**, sobre el plano frontal y ligeramente hacia **adelante en el horizontal**. Es importante resaltar que dicho vector (dirigido hacia la izquierda, abajo y adelante) es la **resultante** de todos los vectores involucrados en la despolarización de ambas aurículas (**Figura 9.27**).

Vectores de despolarización Ventricular

Una vez despolarizadas las aurículas, el impulso llega al límite entre ellas y los ventrículos, es decir al NAV, donde como ya hemos mencionado, se genera un retraso fisiológico. Desde este punto, los ventrículos se van a despolarizar en etapas: primero el tabique, segundo las paredes libres y por último las bases, y cada una de dichas etapas tendrá un vector que la represente (**Figura 9.27**).

- Primer vector: pequeño. Hacia la derecha, adelante y abajo. Representa la despolarización del septum o tabique interventricular.
- Segundo vector: grande. Hacia la izquierda atrás y abajo. Es el principal ya que representa la despolarización de las paredes libres de ambos ventrículos.
- Tercer vector: mediano. Hacia arriba y atrás. Representa la despolarización de las porciones basales de los ventrículos.

Figura 9.27. Esquema de los vectores de despolarización



Representación de los vectores de despolarización cardíacos y la onda que determina en el ECG: auricular y ventriculares. A la derecha, su localización esquemática en el corazón. La estrella amarilla simboliza el NSA. Los números los vectores ventriculares.

Derivaciones electrocardiográficas

Para poder registrar la actividad eléctrica, representada por los vectores previamente descriptos, la persona debe estar dentro de un campo eléctrico, conectada mediante electrodos al equipo que registra (llamado electrocardiógrafo). Para conectar la persona al electrocardiógrafo se deben colocar dos electrodos en los miembros superiores, dos en los miembros inferiores y seis en el área del precordio. En diferentes combinaciones, los electrodos de los miembros generan las 6 derivaciones frontales (tres bipolares y tres unipolares) y los electrodos del precordio generan las 6 derivaciones precordiales. Cada derivación es un eje en uno de los dos planos sobre el cual se proyecta la actividad cardíaca eléctrica (el vector). Como se mencionó anteriormente, la actividad eléctrica se propaga en 3 dimensiones, por lo tanto, desde las derivaciones frontales se podrá ver si el vector va hacia arriba o hacia abajo y viceversa, y de derecha hacia izquierda o viceversa. Así, la actividad eléctrica vista desde derivaciones transversales podrá ser también de derecha hacia izquierda y viceversa y hacia la columna vertebral (posterior) o hacia el esternón (anterior).

¿Cómo se realiza un ECG?

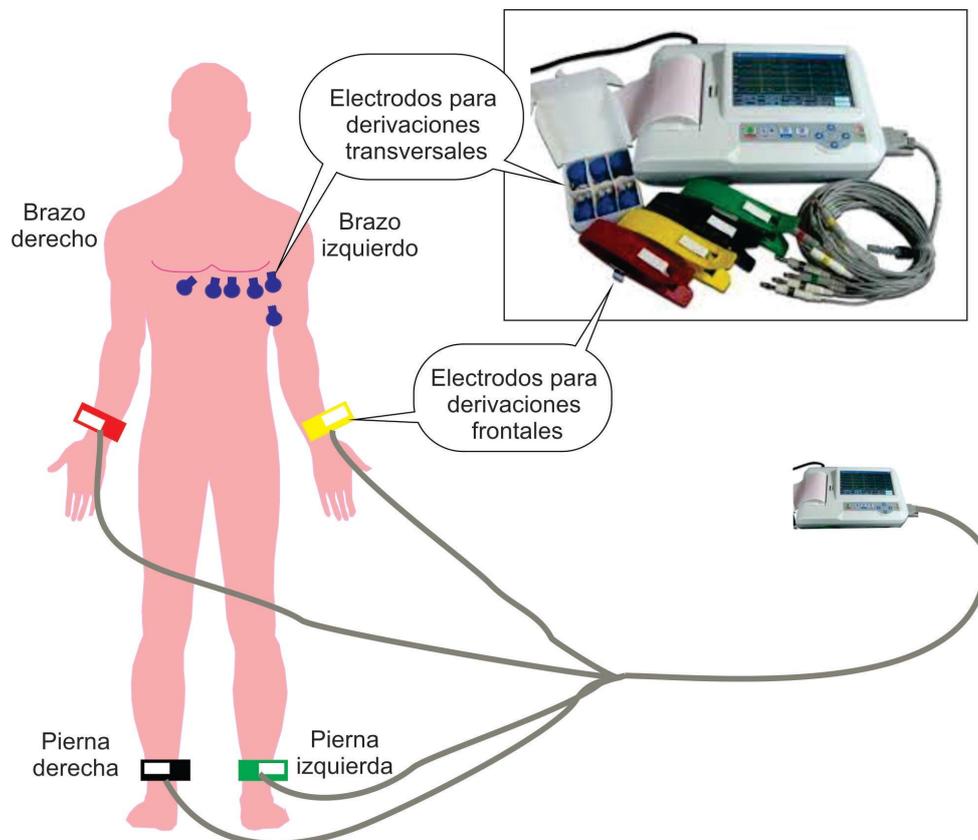
Por convención los electrocardiógrafos tienen 4 electrodos (rojo, amarillo, verde y negro) que se conectan al paciente. Es importante recordar que cada electrodo tiene un color, y se debe respetar su ubicación en los respectivos miembros. Así, el electrodo de color rojo va ubicado en el brazo derecho, el amarillo en el brazo izquierdo, el verde en la pierna izquierda y el negro que representa la descarga a tierra en la pierna derecha (**Figura 9.28**).

Antes de colocar cada electrodo es conveniente limpiar con una gasa con alcohol la zona de la piel correspondiente para evitar interferencias. El paciente a quien se le realizará el ECG deberá permanecer en decúbito supino sin moverse y lo más tranquilo y relajado posible.

Siempre en cada derivación un electrodo será el lado positivo del voltímetro y el otro u otros el negativo (*necesariamente siempre tiene que existir un lado positivo y otro negativo*).

A modo práctico, cada derivación “mira al corazón” desde un ángulo y un plano único, es decir con un punto de vista particular y nos ofrece una “foto o imagen instantánea” de la actividad eléctrica del corazón desde su posición de observación. Quizás puede parecer sobredimensionado, pero es necesario comprender la importancia que tiene este hecho: una misma actividad (por ejemplo, la despolarización auricular) será vista y registrada desde 12 lugares diferentes, y por lo tanto cada uno aportará una información diferente. A modo de analogía se puede pensar que, si ocurre un choque de autos en una esquina, los datos que aporte la persona que estaba cruzando la esquina, será diferente a la aportada por quien vió el hecho desde atrás, desde la ventana de un edificio o incluso desde el propio auto. El reto lo tendrá la persona que junte toda la información de las diferentes personas (quienes representan las derivaciones) y pueda describir qué ocurrió (en nuestro caso como fue la despolarización).

Figura 9.28. Esquema de la colocación de los electrodos en el paciente



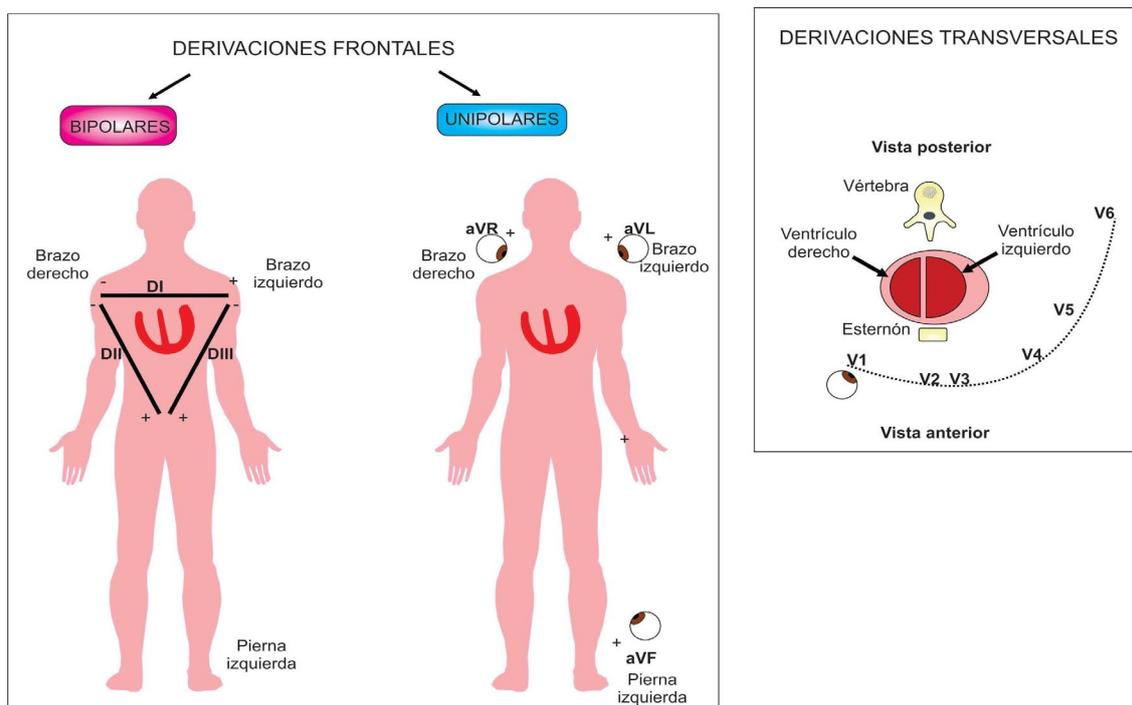
Arriba a la derecha se observa el electrocardiógrafo y sus componentes. A la izquierda se muestra la colocación correcta de los electrodos en el paciente. Los electrodos rojo, amarillo y verde se utilizan en las derivaciones frontales y los azules se colocan en el tórax para la detección de las derivaciones transversales.

A continuación, se describirán las 12 derivaciones estándar:

Del plano Frontal

Bipolares: También se llaman *indirectas* porque registran la diferencia de potencial entre dos puntos del espacio. Así: **DI** registra diferencias de potencial entre ambos brazos, siendo el brazo derecho el polo negativo y el izquierdo el polo positivo, **DII** entre la pierna izquierda y el brazo derecho, siendo la pierna izquierda el polo positivo y el brazo derecho negativo, y **DIII** entre la pierna y brazo izquierdos, siendo la pierna izquierda positiva y el brazo izquierdo negativo.

Figura 9.29. Derivaciones estándar



Izquierda: derivaciones frontales (bipolares: DI, DII y DIII) y unipolares (aVR, aVL y aVF). Los signos + y - indican los electrodos. Derecha: derivaciones transversales (V1 a V6), con el "ojo" o electrodo positivo en el precordio.

Unipolares: También se llaman *directas*. Comparan un electrodo contra los otros dos conectados en serie. Son aVL, aVR y aVF, las cuales "miran" (registran) desde el hombro izquierdo, hombro derecho y desde los pies, respectivamente (L de *left*, R de *right* y F de *foot*). La "a" significa que están ampliadas.

Del plano transversal: Los electrodos se colocan en la superficie anterior del tórax abarcando toda el área en la que normalmente se ubica al corazón, y desde allí registran los vectores, que, como consecuencia de la actividad eléctrica del corazón, se desplazan sobre el plano transversal. Configuran las derivaciones precordiales V1-V2-V3-V4-V5-V6. V1 es la única que tiene el electrodo colocado a la derecha del esternón (a nivel del 4to

espacio intercostal), de V2 a V6 el electrodo se ubica en el lado izquierdo desde el esternón hasta la línea axilar media.

Con estas 12 derivaciones estándar (6 frontales y 6 transversales) en el ECG se puede analizar la actividad eléctrica del corazón. Es decir, una misma actividad eléctrica será registrada por 12 derivaciones, y así se podrá reunir la mayor información posible.

Una vez comprendidos, por un lado, los vectores resultantes de la actividad eléctrica cardíaca, y por otro, las derivaciones del ECG, debemos unir ambas informaciones para ahora sí poder analizar las diferentes ondas dibujadas en la tira de papel del ECG.

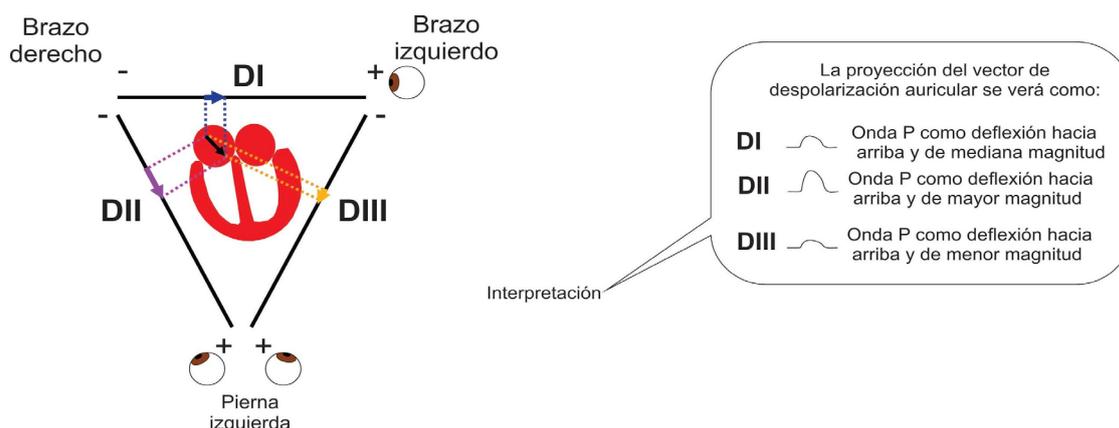
Proyección de vectores y su inscripción en el electrocardiograma

Antes de comenzar a desarrollar este apartado, es necesario recordar cierta información:

- Cómo se constituye cada derivación (los miembros implicados con su polo positivo y su polo negativo).
- La dirección, el sentido y la magnitud del vector representante de cada actividad eléctrica cardíaca.
- El vector como una flecha que lleva cargas positivas (+) en la punta y cargas negativas (-) en la cola.
- Cuando el vector se dirige hacia el electrodo positivo de una derivación, se dibujará una deflexión hacia arriba en el papel del ECG. Si el vector se aleja del electrodo positivo, se dibujará una onda hacia abajo en el papel del ECG.

Entonces, si analizamos el vector auricular normal y queremos estudiar cómo se registrará en las derivaciones bipolares, podremos localizar dichas derivaciones dentro del *Triángulo de Einthoven*, podemos dibujar el vector en el centro de este, y proyectarlo ("llevarlo") a las derivaciones correspondientes (**Figura 9.30**).

Figura 9.30. Proyección del vector de despolarización auricular en las derivaciones bipolares



El vector de despolarización auricular (flecha negra) se proyecta a D I (flecha azul), a D II (flecha violeta) y a D III (flecha amarilla). La polaridad de la onda P en cada derivación dependerá si el vector se dirige o aleja del electrodo +; mientras que la altura de la onda dependerá de cuán grande sea la magnitud del vector proyectado. Obsérvese que la altura de la onda P en D III es mucho menor que en D II.

¿Qué tengo que ver en el papel de registro?

Una vez que sabemos cómo proyectar los vectores y cómo se traducirá esto en las deflexiones del papel de registro, pasaremos a estudiar en detalle los diferentes elementos que pueden aparecer. Estos básicamente son 3: ondas, segmentos e intervalos (**Figura 9.31**).

- Onda: Deflexión hacia arriba o hacia abajo de la línea isoelectrica del ECG
- Segmento: Fragmento de la tira del ECG entre 2 puntos que NO incluye ondas
- Intervalo: Fragmento de la tira del ECG que incluye 1 o más ondas

Onda P: Representa la despolarización auricular. Normalmente es positiva en derivaciones inferiores (D II, D III y aVF). Dura aproximadamente 0,08 segundos. Como veremos más adelante, cuando se dice que una persona tiene “ritmo sinusal”, es porque tiene ondas p positivas (deflexiones hacia arriba de la línea de base) en las derivaciones inferiores y que están seguidas de un complejo QRS. Ahora, con esta frase surgen algunas preguntas: **¿Por qué se las llama derivaciones inferiores a aVF, D II y D III?** Porque tienen su electrodo positivo (“ojo”) en los miembros inferiores. **¿Por qué la onda P “debe” ser positiva en ellas?** Porque si asumimos que normalmente el vector se desplazará de arriba hacia abajo, entonces el vector se dirigirá con la punta de la flecha hacia el electrodo positivo.

Segmento PQ o PR (si no hay Q): Corresponde al retraso fisiológico en el NAV, ya comentado previamente en este capítulo. Durante el segmento PR la despolarización ocurre en las células del sistema de conducción (NAV, His y sus ramas, Purkinje). Al ser pocas células las involucradas, la actividad eléctrica es mucho menor y no alcanza la intensidad de los vectores a llegar a la superficie para poder ser registrados. Es isoelectrico, esto quiere decir

que no se inscribe ni hacia arriba ni hacia abajo de la línea basal de registro. Va desde el final de la onda P hasta el inicio del QRS.

Intervalo PQ o PR (si no hay Q): Por definición de intervalo, debe incluir una o más ondas y un segmento. En ese caso, va desde el inicio de la onda P hasta el inicio del QRS (incluye a la onda P). Normalmente se mide el intervalo PQ y no el segmento. La duración debe ser entre 0,12 y 0,20 segundos.

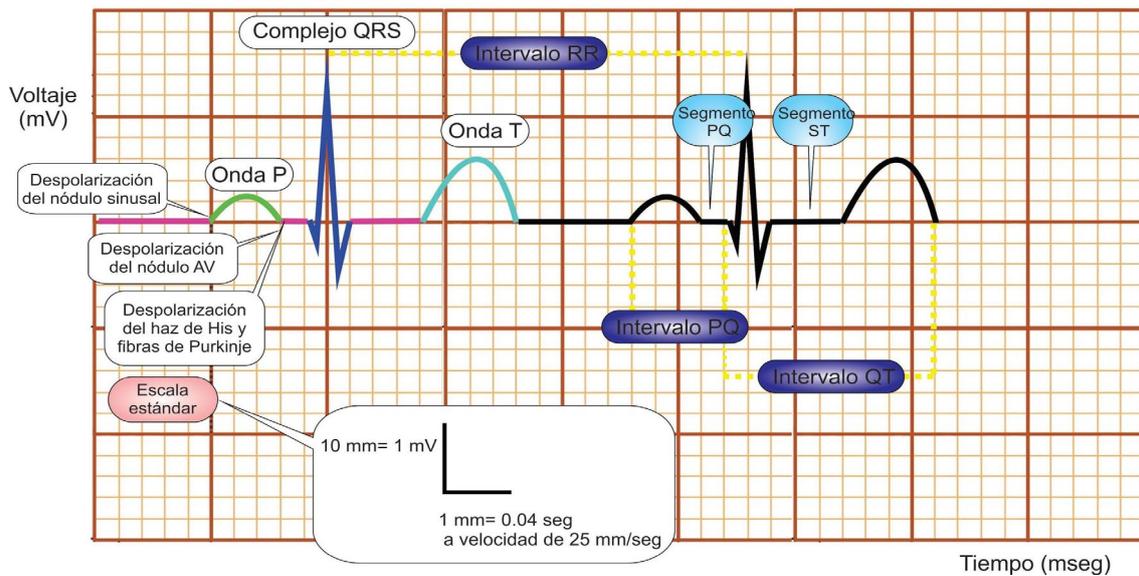
Si el intervalo PQ dura más de 0,20 segundos, muestra un retraso mayor al fisiológico, situación conocida como bloqueo AV de primer grado.

Si el intervalo PQ dura menos de 0,12 segundos, muestra que existe un haz anómalo que está esquivando al NAV, situación conocida como síndrome de preexcitación.

Complejo QRS: Corresponde a la despolarización ventricular, pero como normalmente se conforma de 3 ondas se lo denomina "complejo". Su duración oscila entre 0,08 y 0,11 segundos. Cuando la primera deflexión es negativa se la denomina onda **Q**; todas las ondas positivas son designadas con la letra **R**, llamándose onda **S** a las deflexiones negativas que están precedidas por una onda **R**. Es importante aclarar que no siempre el complejo tiene sus 3 componentes, por lo que podemos tener complejos "RsR", "QS", etc. Por otro lado, la denominación de las ondas dentro del complejo no implica que la Q siempre sea el primer vector, la R el segundo y la S el tercero. Los vectores representan las porciones de los ventrículos que se están despolarizando, y los nombres de las ondas es simplemente arbitrario. La falta de una onda dentro del complejo QRS no implica que una porción ventricular no se despolarizó, sino que simplemente esa derivación no lo pudo registrar. De manera interesante, en el momento que se inscribe el QRS, también se inscribe (pero queda oculta) la onda Ta, que representa la repolarización auricular.

Segmento ST: representa el momento en el que todo el miocardio ventricular está despolarizado y no existen diferencias de potencial. Se mide desde el final del complejo **QRS** hasta el comienzo de la onda **T** aunque en la mayoría de los casos no existe un límite neto entre este segmento y el comienzo de la onda **T**. Normalmente no presenta desniveles mayores de 1 mm. Su valoración es importante en la búsqueda de procesos isquémicos. Un punto de referencia importante es el llamado *punto J*, que está ubicado en la intersección entre el final del QRS y el inicio del segmento ST.

Figura 9.31. Registro electrocardiográfico normal en la derivación DII



Tira de ECG: cambios de voltaje (mV) en función del tiempo (mseg). Se marcan las ondas P, QRS y T, los segmentos PQ y ST y los intervalos PQ y QT. El intervalo RR representa 1 ciclo cardíaco.

Según lo estudiado previamente en este capítulo, **¿a qué momento del PA del miocito ventricular corresponde el segmento ST?** Se corresponde a la meseta o fase 2.

Onda T: representa la repolarización ventricular. Su duración no tiene mayor importancia práctica; tiene por característica que su rama ascendente es más lenta que la descendente. Generalmente tiene la misma polaridad que la mayor deflexión del complejo QRS. Ante esta afirmación, surgen varias preguntas: **¿Por qué la repolarización (que el fenómeno opuesto a la despolarización) tiene la misma polaridad que el complejo QRS?** Porque los ventrículos se despolarizan desde el endocardio al epicardio, y cuando se repolarizan comienzan desde el epicardio. **¿Por qué la repolarización tiene ese sentido?** Porque los PA del epicardio son más cortos que los del endocardio. **¿Qué le parece que ocurriría con la onda T si fuese más corto el PA del endocardio?** La onda T sería opuesta al complejo QRS.

Intervalo QT: representa toda la actividad eléctrica ventricular (sístole y diástole); se mide desde el comienzo del complejo **QRS** hasta el final de la onda **T**. Dura aproximadamente 0,40 segundos, pero hay que recordar que su duración es inversamente proporcional a la frecuencia cardíaca. Hay diversas situaciones que producen "QT largo", tanto genéticas como adquiridas (por ejemplo, algunos fármacos que inhiben los canales de K^+), dando lugar a los Síndromes de QT largo. **¿Qué fase del PA ventricular se ve afectada si se inhiben los canales de K^+ ?** La fase 3, de repolarización.

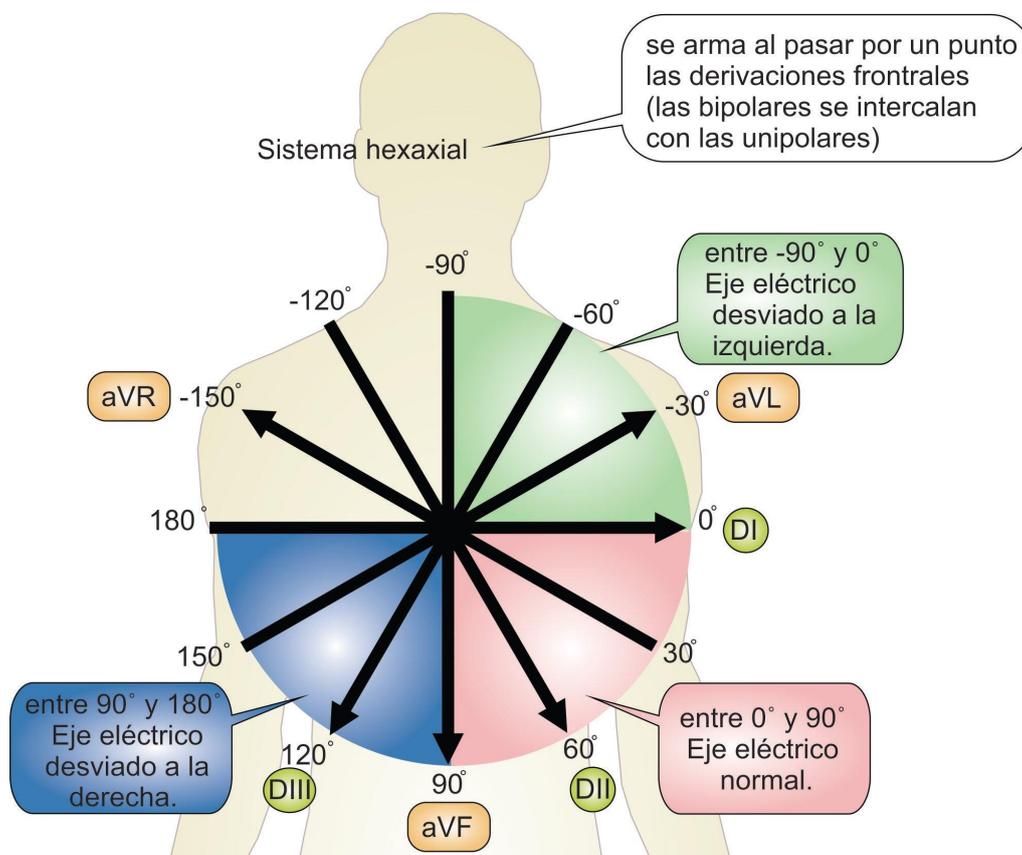
Eje eléctrico del corazón

El eje eléctrico es el ángulo que forma el vector resultante de la despolarización ventricular con la derivación DI (ya que ésta determina los diferentes cuadrantes del sistema hexaxial). Teniendo esto en mente, podemos deducir que para poder determinar el eje eléctrico se deberá buscar en el ECG los complejos QRS. Para facilitar la comprensión responderemos las siguientes preguntas:

¿Qué necesito para determinar el eje eléctrico a partir del ECG?

Para estimarlo es necesario primero construir el sistema hexaxial. Este sistema consta de las 6 derivaciones frontales, cada una con su polaridad, pero además con el agregado de grados para poder localizar fácilmente a los vectores. Comenzando desde la horizontal (DI) en 0 grados, se va hacia el semicírculo inferior sumando de a 30 grados y hacia el semicírculo superior restando de a 30 grados. Es importante aclarar que el signo de los grados es independiente del signo de la derivación. Además, note que en la **Figura 9.32** el nombre de las derivaciones bipolares se ha colocado donde es positiva cada una de las derivaciones DI, DII y DIII.

Figura 9.32. Construcción del sistema hexaxial que determinan los cuadrantes donde se ubican el eje eléctrico



Construcción del sistema hexaxial: se ubican las 6 derivaciones frontales separadas cada 30 grados. El nombre de la derivación se ubica en el extremo positivo de la misma. Quedan delimitados 3 cuadrantes: normal (rosado) entre 0 y +90 grados, desviado a la izquierda (verde) entre 0 y -90 grados y desviado a la derecha (azul) entre +90 y 180 grados.

¿Cómo se estima el eje eléctrico a partir del ECG?

Una vez construido el sistema hexaxial, nos abocaremos a estudiar cómo se calcula el eje eléctrico. Para ello hay que buscar en la tira del ECG los complejos QRS en dos derivaciones perpendiculares entre sí (idealmente DI y aVF), y fijarse su polaridad, es decir, si son mayoritariamente positivos (de la línea de base hacia arriba) o negativos (de la línea de base hacia abajo).

Puedo tener básicamente 3 situaciones (ver **Figura 9.32**):

- Si los QRS son positivos en DI (hemisírculo izquierdo) y positivos en aVF (hemisírculo inferior): el eje eléctrico está situado en el cuadrante normal (entre los 0 y los +90 grados), es decir donde se superponen los hemisírculos.
- Si los QRS son positivos en DI (hemisírculo izquierdo) y negativos en aVF (hemisírculo superior): el eje eléctrico está desplazado hacia la izquierda u “horizontalizado” (entre los 0 y los -90 grados), es decir donde se superponen los hemisírculos.
- Si los QRS son negativos en DI (hemisírculo derecho) y positivos en aVF (hemisírculo inferior): el eje eléctrico está desplazado hacia la derecha o “verticalizado” (entre los +90 y 180 grados), es decir donde se superponen los hemisírculos.

¿Por qué se puede desviar el eje eléctrico?

Las causas fundamentalmente pueden organizarse en 3 grupos:

- Causas fisiológicas: la contextura física puede generar desviaciones del eje, las personas de baja estatura tienden a tener el eje horizontalizado, mientras que las personas altas lo tienen verticalizado. También el estado de embarazo, por la presión abdominal ejercida por el útero puede horizontalizar el eje (especialmente en el tercer trimestre).
- Aumento de masa: las hipertrofias ventriculares, al aumentar la masa de células que no encuentran vectores que se le opongan desvían el eje hacia el lado hipertrofiado.
- Causas puramente eléctricas: en los bloqueos de rama (izquierda o derecha) del haz de his, el eje se desvía hacia el lado de la rama bloqueada. En este caso además los complejos QRS se ensanchan y adoptan una imagen característica del bloqueo.

El estudiante puede encontrar material audiovisual complementario en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76348> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología Dra. Verónica De Giusti.

Referencias

- Cingolani, H. E., Houssay, A. A. (2014). *Fisiología Humana de Houssay*. Argentina: Ateneo.
- Silverthorn, DU. (2007). *Fisiología humana. Un enfoque integrado*. España: Panamericana.
- Farreras, VP, Rozman, C. (2000). *Medicina Interna*. España: Harcourt

Capítulo 10

Sistema Respiratorio

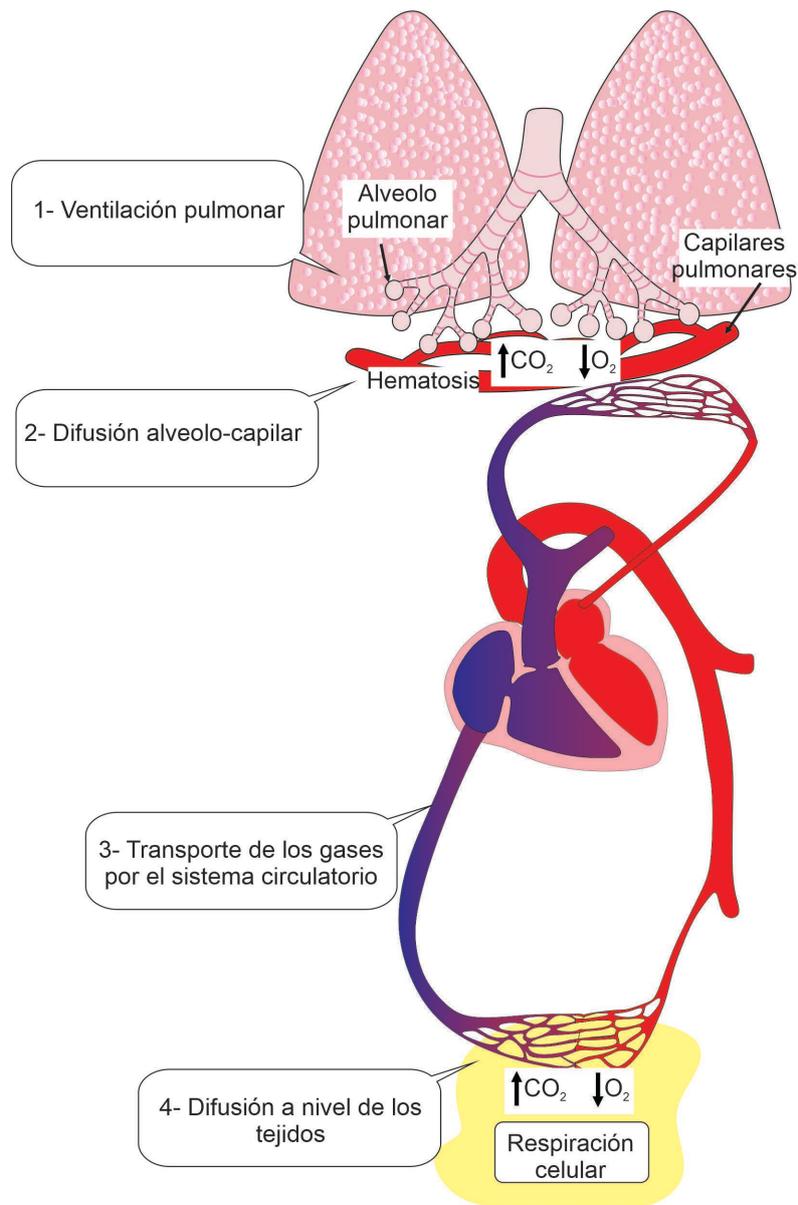
Jorge Omar Vélez Rueda

Durante el desarrollo de este capítulo se expondrán las propiedades del aparato respiratorio, que permiten el continuo suministro de oxígeno (O_2) y remoción del dióxido de carbono (CO_2) de las células.

El proceso de la respiración en los seres humanos puede dividirse en 4 procesos que iremos desarrollando a lo largo del capítulo. Estos son:

- La *ventilación pulmonar*, mediante la cual el O_2 ingresa a los pulmones y el CO_2 es expulsado.
- La *difusión alveolocapilar*, que ocurre a nivel de los alveolos y se denomina hematosis. Como veremos más adelante, es un proceso que depende de las características de los gases y de la membrana alveolocapilar, siendo lo más relevante la diferencia de presión de los gases entre ambos compartimentos (alveolo y capilar).
- El *transporte* de los gases mediante la circulación, es decir, estudiaremos cómo los gases son transportados por la sangre, ya sea el O_2 unido a la hemoglobina, proteína presente en los glóbulos rojos, y el CO_2 de manera independiente a ella.
- La *difusión desde la circulación a cada tejido*, que involucra un proceso similar al que ocurre a nivel de los alveolos, pero en sentido opuesto. El O_2 entrará a las células para ser utilizado en la respiración celular, y el CO_2 saldrá para luego ser eliminado a nivel pulmonar. En la **Figura 10.1** se esquematizan los procesos involucrados en la respiración.

Figura 10.1. Respiración



1- Ventilación: movimiento de los gases entre el exterior y los pulmones, 2- intercambio de gases (hematosis) en los alveolos, 3- transporte de los gases por circulación y 4- difusión de los gases a nivel de los tejidos.

Estructuras del árbol respiratorio

La relación entre la estructura del aparato respiratorio y su función es muy interesante, y permite entender su eficacia. La relativa escasa cantidad de sangre distribuida en una extensa superficie, puesta en contacto con una gran cantidad de aire, ambos renovándose constantemente, y separadas por una membrana extremadamente delgada (¡sólo $0,5\mu\text{m}$!) permiten una adecuada función pulmonar. Los pulmones contienen en reposo un volumen de aire aproximado de 4-5 litros y generan una estructura de intercambio de gases a nivel alveolar de 70 m^2 .

Funcionalmente el pulmón se puede dividir en dos zonas: una de conducción y otra de intercambio gaseoso.

Vías aéreas de conducción

Estas vías comienzan en las vías nasales, y se continúan por la nasofaringe y la laringe (vías extratorácicas). Ya dentro del tórax, comprenden la tráquea, los bronquios y los bronquiolos terminales. A partir de la tráquea, cada estructura es capaz de dividirse en al menos dos espacios diferentes, reduciendo progresivamente el calibre de los tubos que se generan. Esto sucede unas 23 veces. El volumen de aire contenido en las vías de conducción se denomina espacio muerto anatómico, y como veremos más adelante representa alrededor de 150 ml. Aunque en las vías de conducción no se genera intercambio gaseoso, tienen otras funciones muy importantes. Las vías de conducción están recubiertas por células epiteliales ciliadas, entre las que se intercalan células caliciformes secretoras de mucus. Los cilios funcionan como una vía de remoción de partículas que son retenidas por el mucus, generando un barrido con sentido cefálico para arrastrar este contenido hacia el tubo digestivo, y que sea eliminado. Además, de la mencionada purificación del aire (parte de la inmunidad innata), las otras funciones de las vías aéreas de conducción son la humidificación y el calentamiento del aire inspirado.

Por otro lado, las paredes de las vías aéreas de conducción poseen una lámina basal, por debajo de la cual existe una capa variable de músculo liso. Este músculo liso tiene innervación autónoma *simpática* y *parasimpática*, que modula el diámetro de las vías de aéreas de conducción. Como fue mencionado en el *Capítulo 5*, el músculo liso bronquial presenta receptores β_2 adrenérgicos, cuya activación induce la *relajación* del músculo liso bronquial por vía PKA, proceso que se denomina *broncodilatación*. Por otro lado, las neuronas colinérgicas del sistema nervioso parasimpático activan receptores muscarínicos de tipo 3 (M_3), que incrementan el tono bronquial, mediado por la activación de PKC, proceso denominado *broncoconstricción*. Este fenómeno también exacerba las secreciones desde las células glandulares del árbol respiratorio.

¿Sabías qué?

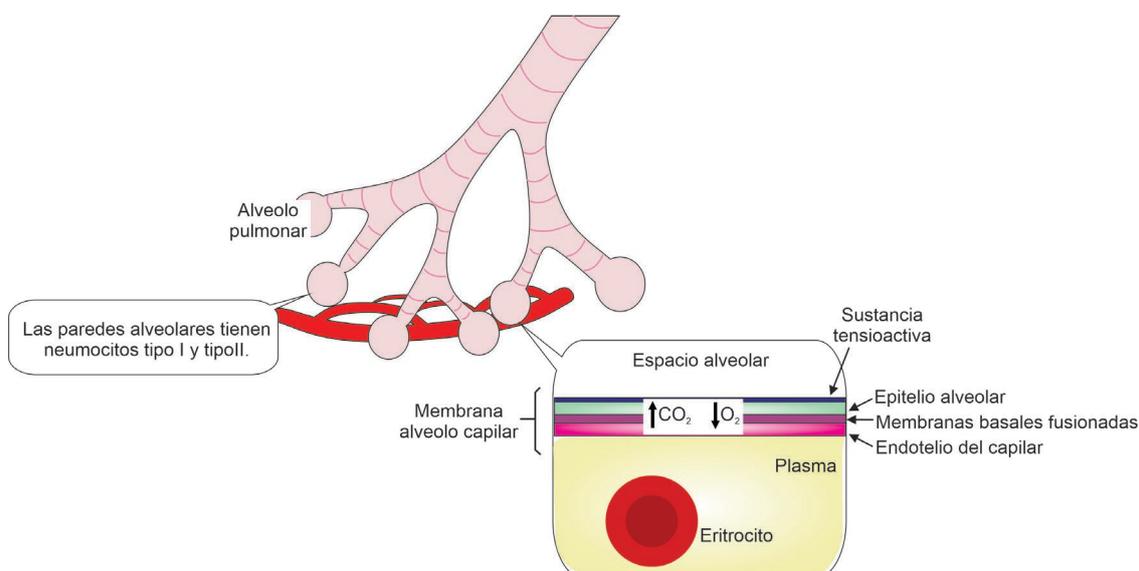
Las personas con crisis asmáticas tienen broncoconstricción, lo que les dificulta especialmente la espiración. La medicación elegida para el tratamiento agudo de dichas crisis son fármacos broncodilatadores denominados betamiméticos, es decir, que simulan el efecto fisiológico de la estimulación simpática.

Vías aéreas de intercambio

Estos espacios de intercambio comienzan en los bronquiolos terminales, que se continúan con los conductos y los sacos alveolares. Es precisamente en los alveolos, donde se produce el intercambio de gases (*hematosis*) entre los capilares pulmonares y los alvéolos. El proceso de hematosis ocurre rápidamente y con gran eficiencia en los alveolos dada la pequeña separación que existe entre el espacio alveolar y los hematíes del capilar (grosor de la membrana aproximadamente 0,5 μm) y por la gran superficie para el intercambio, parámetros indispensa-

bles para una rápida difusión. En cada pulmón de una persona adulta existen en promedio unos 300 millones de alvéolos con un diámetro promedio de 200 μm cada uno. Estos representan una superficie de intercambio de alrededor de 70 m^2 por pulmón. La disminución de dicha área por procesos patológicos (como el *enfisema*), comprometen el proceso de hematosis, pudiendo llegar a estados de hipoxemia. La membrana alveolocapilar comprende el epitelio alveolar, el espacio intersticial y el endotelio vascular. El epitelio alveolar está formado por *neumocitos tipo I y tipo II* y por células fagocíticas, denominadas *macrófagos alveolares*. La mayor parte de los neumocitos son de un subtipo I y son los que recubren la vía. Por otro lado, los subtipos II son los encargados de sintetizar un factor tensioactivo o surfactante. Esta familia de compuestos tensioactivos los fosfolípidos, como la dipalmitoil-fosfatidil-colina, aparecen desde la semana 28 de gestación y se hace prominente a partir de 36 semanas. Es importante mencionar la importancia fisiológica del surfactante, ya que evita el colapso de los alveolos. En la **Figura 10.2** se esquematiza la membrana alveolo- capilar.

Figura 10.2. Composición de la membrana alveolocapilar



Esquema de la unidad donde se produce el intercambio gaseoso entre los alveolos y los capilares. Ampliado se esquematizan los componentes de la membrana alveolocapilar: epitelio alveolar (con los neumocitos tipo I y tipo II), membranas basales y endotelio capilar. Las flechas indican el sentido de movimiento de los gases.

Flujo sanguíneo pulmonar

El flujo de sangre que llega al espacio pulmonar proviene del ventrículo derecho, a través de las arterias pulmonares. Las arterias pulmonares se ramifican en vasos cada vez más pequeños, llegando a formar los capilares pulmonares, indispensables para el intercambio de gases con los alveolos. Es importante recordar, que si bien son vasos arteriales llevan sangre poco oxigenada proveniente del desecho de los tejidos. El retorno de sangre, ya oxigenada, sucede a través de cuatro venas pulmonares, las cuales finalmente desembocan en la aurícula izquierda. Otra particularidad es que el lecho pulmonar recibe todo el volumen minuto y no tiene arte-

riolas que regulen el flujo sanguíneo, garantizando que toda la sangre que llega a los capilares puede realizar hematosis.

La distribución del flujo sanguíneo pulmonar no es homogénea. La sangre que llega a los vértices (parte superior) es mucho menor y con menor presión que en las zonas basales (parte inferior). En posición decúbito supino este efecto gravitatorio se hace muy poco significativo.

Del mismo modo que como se ha descrito en otros tejidos, el control del flujo local ocurre principalmente por interacciones metabólicas (metabolitos, $p\text{CO}_2$, pH entre otros) en función de la disponibilidad de O_2 tisular. Así, cuando la $p\text{O}_2$ en algún alveolo disminuye el capilar pulmonar que lo irriga reduce su radio mediante vasoconstricción y el flujo se dirige a zonas ventiladas.

Este recorrido que acabamos de describir corresponde a la circulación pulmonar funcional o también llamada *no nutricia*, es decir, la que está relacionada con la función alveolar de intercambio gaseoso, pero los pulmones también deben nutrirse, como cualquier otro órgano. Es así, que aparece la *circulación bronquial*, encargada de nutrir el parénquima pulmonar. Las arterias bronquiales son ramas de la arteria aorta; y una vez nutrido el parénquima, vuelve la sangre venosa por las venas bronquiales al corazón derecho. Esto genera un “cortocircuito” (*shunt*) entre la sangre oxigenada y la no oxigenada, que, como veremos más adelante, tiene como consecuencia la disminución de la presión parcial de oxígeno arterial, en unos 2 o 3 mmHg con respecto a la presión que tenían en el capilar alveolar al instante de generar el intercambio con el alveolo.

Propiedades de los gases

Las moléculas que forman una masa de gas están en continuo movimiento (movimiento que depende principalmente de la temperatura), colisionan entre ellas y contra las superficies que se interpongan, sin que esto represente una significativa ganancia o la pérdida de energía entre las moléculas. Por tanto, los gases *son capaces de ejercer presión* sobre cualquier superficie, aportando a la presión total del continente. Entonces, podemos preguntarnos ¿de qué factores depende la presión de un gas?

$$P = \frac{n \cdot R \cdot T}{V}$$

donde: P= presión
n= número de moles
R= constante de los gases (8,314472 Joules/Kelvin mol)
V= volumen del gas

Según esta ecuación, la presión de un gas es directamente proporcional al número de moles del gas, y a la temperatura, es decir, a mayor cantidad de gas y a mayor temperatura, mayor es la cantidad de colisiones entre las moléculas del gas y mayor será la presión. Por otro lado, la presión de un gas es inversamente proporcional al volumen del recipiente que lo contiene. Por ejemplo, si Ud. tiene un gas contenido en un recipiente de 1 litro y en otro de 2 litros, podemos deducir que la presión del gas en el recipiente de 2 litros será menor a la ejercida en

el de 1 litro, debido a que en el recipiente de mayor volumen habrá menor probabilidad de colisión entre las moléculas del gas.

Principios de Boyle y Mariotte

La relación entre la presión que ejerce un determinado gas y el volumen que ocupa en un recipiente, a temperatura constante, se puede expresar reordenando la ecuación anterior, como se muestra a continuación:

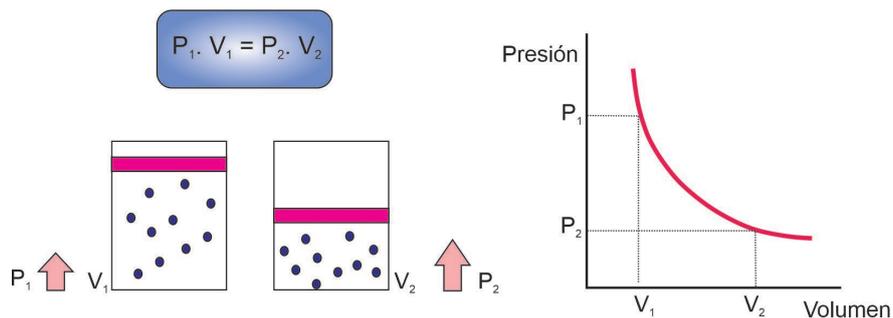
$$P \cdot V = \kappa$$

donde: P= presión del gas
 κ constante de proporcionalidad asociado a la temperatura y las características del gas.
 V= volumen del gas

En otras palabras, el volumen del gas, a temperatura constante es inversamente proporcional a la presión.

Ahora bien, si considerásemos que la masa de un cierto gas se mantiene constante podemos preguntarnos qué ocurre con la presión de un gas que pasa de estar en un volumen (V1) a un volumen mayor (V2).

Figura 10.3. Ley de Boyle



Derecha: se representa la variación de presión en función del volumen, a menor volumen colisionan más las moléculas del gas y la presión aumenta. Izquierda: Representación gráfica de la relación Presión Vs Volumen según lo presentado por Boyle y Mariotte.

Como se representa en la **Figura 10.3**, un gas en un recipiente a temperatura constante experimenta una presión que varía en relación con el volumen. En otras palabras, la variación de volúmenes altera la presión del gas: al incrementar el volumen, la presión se reduce por lo que las partículas se separan, mientras que con la compresión del volumen la presión aumenta porque disminuye la distancia entre las partículas aumentando las propiedades cinéticas de las mismas.

Ecuación de Dalton. Mezclas de gases

Debido a que es compleja la purificación completa de un gas, generalmente se presenta un gas como una mezcla de gases, como lo que ocurre en el aire atmosférico.

Dalton propuso que *“la presión resultante esperada de una mezcla de gases será dada por la suma de las presiones parciales de cada gas en la mezcla...”* Entonces la presión total (P_T) resulta de:

$$P_T = \sum P_{\text{gases}}$$

En el caso del aire atmosférico, la P_T sería igual a la sumatoria de las presiones parciales de oxígeno (O_2 ; 159 mmHg), nitrógeno (N_2 ; 601 mmHg) y dióxido de carbono (CO_2 ; en condiciones normales casi nulo). Entonces la P_T es:

$$P_{\text{ATMOSFÉRICA}} = 159 + 601 = 760 \text{ mmHg}$$

Como la presión parcial de un gas para una mezcla de gases, se supone como la presión que éste tendría si estuviera solo ocupando todo el volumen del continente, la presión parcial de un gas (P_{gas}) puede expresarse en la siguiente fórmula:

$$P_{\text{gas}} = P_T \cdot F_{\text{gas}}$$

Entendiéndose por F_{gas} como la fracción molar del gas.

Si quisiéramos calcular la presión del O_2 en el aire atmosférico, sabiendo que su fracción molar es 0,21, tendríamos que calcular: $P_{O_2} = 760 \cdot 0,21 = 160 \text{ mmHg}$.

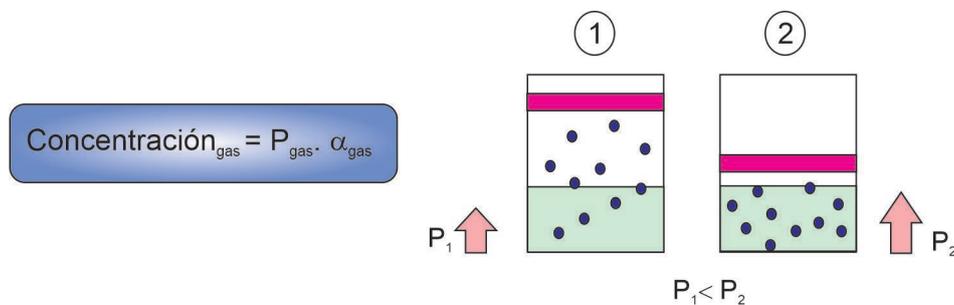
Solubilidad de los gases

Los gases pueden estar en solución, es decir, disueltos en un líquido. Podemos definir la solubilidad a la mayor cantidad de un soluto que puede interaccionar o disolverse con un determinado solvente. Si esto lo aplicamos a un gas, es la relación de un volumen de gas que está en disolución para un determinado volumen de solvente.

¿Cómo se comporta la solubilidad en relación con la presión? Ley de Henry

Basándonos en el movimiento libre de las partículas (teoría cinética), la frecuencia de choques de una partícula de un gas contra un líquido determinará la cantidad de gas disuelto en ese líquido en relación con la superficie de intercambio que posea esa interfaz.

Figura 10.4. Ley de Henry



Izquierda: fórmula que muestra que la concentración de un gas disuelto en un líquido es directamente proporcional a la presión (P) del gas y su coeficiente de solubilidad (α). Derecha: En el esquema se muestra que si la $P_1 < P_2$ entonces la concentración del gas en 1 es menor que en 2.

Este principio, se conoce como la Ley de Henry, que expresa que *“la cantidad de gas disuelto en un dado volumen de solvente a temperatura constante es directamente proporcional a la presión del gas en equilibrio con la solución”*. Es decir que a medida que la presión que ejerce el gas (como se muestra en la **Figura 10.4**) se incrementa, la solubilización de este en la solución también, determinando una mayor concentración del gas en la misma.

El coeficiente de solubilidad (α) es función de la temperatura y del tipo de gas, para ejemplificar α del O₂ a 37°C toma un valor de 0.0013 mM/mmHg; siendo para el CO₂ a la misma temperatura, de 0.0299 mM/mm Hg. Es decir, la solubilidad del CO₂ es mayor que la del O₂. Como se verá más adelante, esto explica la dependencia total del O₂ a ser transportado en sangre por la hemoglobina.

¿De qué depende la velocidad de difusión de los gases? Ley de Fick

Los gases pueden atravesar las membranas celulares y cambiar de compartimientos fácilmente por un mecanismo denominado difusión simple, el cual fue explicado de manera general en el *Capítulo 2*.

Para que se genere un desplazamiento de agua y/o solutos a través de una membrana semipermeable es necesario la presencia de una fuerza impulsora. Esta fuerza impulsora está dada por gradientes: químico, eléctrico, electroquímico u osmótico, según el soluto del cual se trate. Los gases no escapan a este principio, y para que se genere la difusión de los gases a través de las membranas, es indispensable que exista un gradiente de presión.

La difusión es un proceso en el cual las moléculas en solución ocupan todo el volumen disponible debido a una fuerza impulsora. Este movimiento es constante y azaroso hasta alcanzar un equilibrio termodinámico, que si la permeabilidad de la membrana lo permite; genera una distribución uniforme entre los compartimientos.

Para que ocurra difusión de un lado a otro de la membrana, la presión del gas debe ser heterogénea. Así, se genera un flujo de moléculas moviéndose predominantemente desde el lugar de mayor presión del gas al de menor presión.

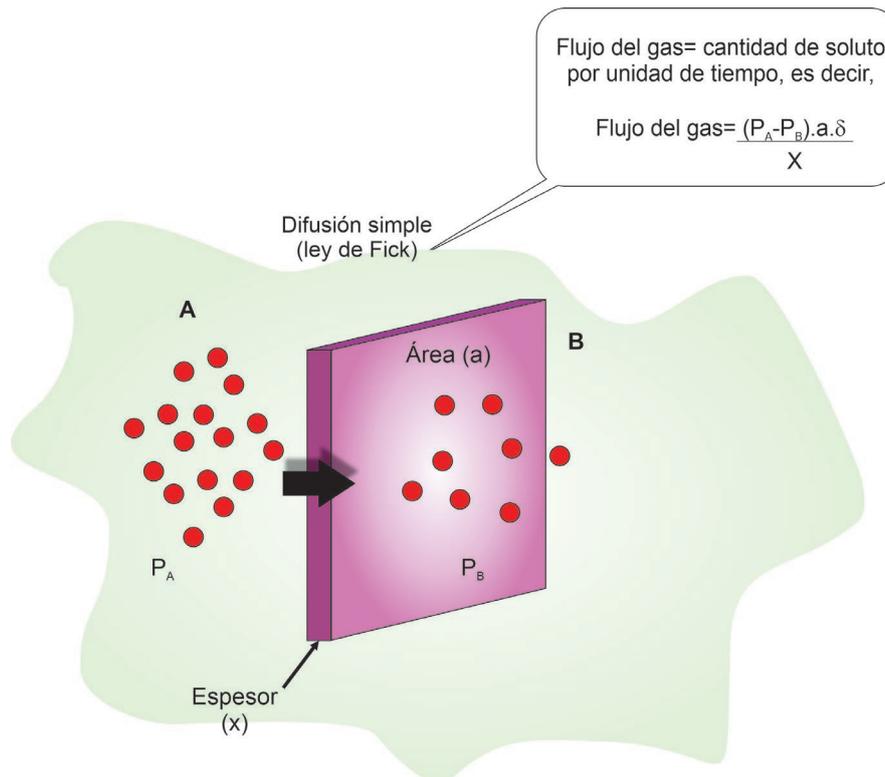
Lo denominamos flujo porque es *“el número de moléculas que se mueven de un lugar a otro o que atraviesan la membrana en una unidad de tiempo”*. Al momento en que las concentraciones del gas en dos compartimientos (llamados A y B) separados por una membrana, sean iguales existirá un flujo unidireccional desde A hacia B y otro flujo unidireccional desde B hacia A de igual magnitud, que, al ser en sentidos opuestos, se define como un *flujo neto* (la misma magnitud en sentidos opuestos) igual a cero. Es importante resaltar que decir *flujo neto igual a cero* no es lo mismo que decir que *no hay flujo*.

Pero ¿qué otros factores determinan el flujo de un gas a través de una membrana?

Los trabajos de Fick permitieron establecer los factores de los que depende la magnitud del flujo (*Ley de Fick*). Como ya dijimos, el principal determinante es que haya una diferencia de concentración de la molécula a difundir a ambos lados de la membrana (en el caso de los gases, en lugar de concentración, lo llamaremos diferencia de presión). También es importante su

tamaño (expresado como el peso molecular), ya que cuanto mayor sea la molécula, menor será el flujo. Por el lado de las características de la membrana, influyen el área y el grosor. Es decir, a mayor área o superficie de la membrana, mayor será el flujo; y por el contrario, a mayor grosor, menor será el flujo. En la **Figura 10.5** se muestra un esquema de la membrana, que aplicado a la fisiología respiratoria es la membrana alveolocapilar, y de los factores que regulan la difusión de los gases.

Figura 10.5. Ley de Fick



Variables que influyen en la difusión de los gases a través de una membrana. La diferencia de presión ($P_A - P_B$), el espesor (x) y el área de la membrana (a).

Siendo **A** es el área a través de la cual se da el pasaje (expresada en cm^2). ΔP es la diferencia de concentración entre los puntos (expresados en moles/cm^3); y **X** es la distancia que separa estos compartimientos, o grosor de la membrana. δ representa el coeficiente de difusión, que es característico de la especie que difunde y del medio en el cual se encuentra, e incluye al coeficiente de solubilidad y a la raíz cuadrada del peso molecular (tamaño de la molécula).

¿Sabías qué?

Si los alveolos se estirasen y se pudiera medir su superficie total, superarían la de una cancha de fútbol. Por lo que, en enfermedades como el enfisema, en donde se pierden los sacos alveolares y se suplantados por grandes "bullas", hay una marcada disminución de la superficie para la hematosis que compromete las presiones de O_2 y CO_2 a nivel arterial.

El intercambio de gases depende de la difusión y la perfusión: ¿por qué?

El intercambio de gases a través de la barrera capilar alveolar/ pulmonar está limitado por la difusión o por la perfusión. Al respecto, mientras se mantiene el gradiente de presión parcial del gas, la difusión continuará a lo largo de la longitud del capilar. Por otro lado, el intercambio de gases limitado por la perfusión significa que la cantidad total de gas transportado a través de la barrera alveolar/capilar está limitada por el flujo sanguíneo (es decir, la perfusión) a través de los capilares pulmonares.

¿El flujo sanguíneo pulmonar es homogéneo en los pulmones?

La distribución del flujo sanguíneo (perfusión) pulmonar en el interior del pulmón es heterogénea y puede explicarse por los efectos de la gravedad. En posición de decúbito supino (en posición horizontal boca arriba) el flujo sanguíneo es prácticamente uniforme, ya que todo el pulmón se encuentra bajo la presión de gravedad uniforme. Sin embargo, los efectos gravitacionales no son uniformes en bipedestación, determinando un flujo sanguíneo menor en el vértice del pulmón (zona 1) y máximo en la base del pulmón (zona 3). El resultado de esta diferenciación en zonas se debe a que la gravedad aumenta la presión hidrostática arterial pulmonar más en la base de los pulmones que en el vértice. En la **Figura 10.6A** se ilustra el patrón de flujo sanguíneo en las tres zonas pulmonares en posición de bipedestación.

En la Zona 1, en el vértice del pulmón el efecto gravitacional es menor por lo cual la presión arterial (P_a) puede ser más baja que la presión alveolar (P_A), que es aproximadamente igual a la presión atmosférica. Si la P_A es mayor que la P_a , los capilares pulmonares estarán comprimidos. Esta compresión hará que los capilares se cierren, reduciendo el flujo sanguíneo regional. Normalmente, en la zona 1 la presión arterial es exactamente la suficiente para evitar este cierre y la zona 1 está perfundida, aunque a una tasa de flujo baja. Sin embargo, en situaciones patológicas en las que la presión arterial disminuye (p. ej., por a una hemorragia) entonces la P_A será mayor que la P_a y los vasos sanguíneos estarán comprimidos y se cerrarán. En estas condiciones, la zona 1 estará ventilada pero no perfundida. En este caso, no se produce intercambio gaseoso si no existe perfusión y la zona 1 se convertirá en parte del espacio muerto fisiológico.

En la Zona 2, mejora la perfusión debido a que la P_a es mayor en la zona 2 que en la zona 1 nuevamente por efecto de la gravedad. Por lo tanto, aunque la compresión de los capilares no presenta un problema en la zona 2, el flujo sanguíneo está impulsado por la diferencia entre la presión arterial y la presión alveolar.

En la Zona 3, el efecto de la gravedad se “siente” más sobre los vasos, por lo cual aumenta las presiones arterial y venosa, siendo ambas superiores a la presión alveolar. El flujo sanguíneo en la zona 3 está impulsado por la diferencia entre la presión arterial y la presión venosa, al igual que en otros lechos vasculares. En la zona 3, está abierto el máximo número de capilares y el flujo sanguíneo es máximo.

Cortocircuitos (Shunt)

Un cortocircuito consiste en una parte del flujo sanguíneo que se desvía o se reconduce. Por ejemplo, normalmente, una pequeña fracción (entre el 1 al 5 %) del flujo sanguíneo principal no pasa por los alvéolos (p. ej., flujo sanguíneo bronquial), lo que se denomina cortocircuito fisiológico. Representan ejemplos fisiológicos de este tipo de cortocircuito el flujo sanguíneo bronquial que nutre a los bronquios, y el flujo sanguíneo coronario. En este último, una pequeña porción del flujo coronario drena directamente al interior del ventrículo izquierdo a través de las venas de *Thebesio*, sin pasar por los pulmones. Siempre existen pequeños cortocircuitos fisiológicos y la P_a de O_2 por lo general es levemente inferior a su P_A .

Un ejemplo de cortocircuito patológico ocurre cuando por defectos en el septum interventricular se mezcla la sangre entre el corazón derecho y el izquierdo.

Relaciones ventilación/perfusión

La relación ventilación/perfusión (V^o / Q^o , ambos en ml/min) es el cociente entre la ventilación alveolar (V^oA) y el flujo sanguíneo pulmonar (Q^o). La importancia fisiológica de un equivalente de ventilación con la perfusión es permitir el intercambio gaseoso ideal, ya que sería inútil que los alvéolos estén ventilados si no están perfundidos, o que los alvéolos estén perfundidos si no están ventilados.

Valor normal de V^o / Q^o

El valor normal de V^o / Q^o es 0,8. Este valor significa que la V^oA (l/min) es el 80% del valor del Q^o (l/min). El término «normal» significa que si la frecuencia respiratoria, el volumen corriente y el gasto cardíaco son normales, entonces la relación V^o / Q^o será 0,8. Por otro lado, si la relación V^o / Q^o es normal, la PaO_2 tendrá su valor normal de 100 mmHg y la $PaCO_2$ tendrá su valor normal de 40 mmHg. Si la relación V^o / Q^o cambia debido a una alteración de la V^oA o a una alteración del Q^o (o ambas cosas), entonces el intercambio gaseoso será inferior a lo ideal y los valores de la PaO_2 y de la $PaCO_2$ cambiarán.

Ahora podemos preguntarnos: ¿la relación V^o / Q^o es la misma en todo el pulmón?

El valor 0,8 de la relación V^o / Q^o es un promedio de todo el pulmón. Sin embargo, como se vio anteriormente la relación V^o / Q^o es diferente en las tres zonas del pulmón, de la misma forma que el flujo sanguíneo también es diferente. Estas variaciones en la relación V^o / Q^o tienen consecuencias para la PaO_2 y para la $PaCO_2$ en la sangre que abandona estas zonas. Como se ha mencionado antes las variaciones regionales del flujo sanguíneo pulmonar están causadas por efectos gravitacionales. La zona 1 tiene el flujo sanguíneo más bajo y la zona 3, el más alto. La ventilación alveolar también varía en el mismo sentido entre las zonas del pulmón. La ventilación es más baja en la zona 1 y más alta en la zona 3, de nuevo debido a efectos gravitacionales sobre el pulmón en la posición de bipedestación. Normalmente existe un ajuste entre ventilación y perfusión: los alvéolos ventilados están cerca de capilares perfundidos y su alineamiento resulta ideal para el intercambio gaseoso. Aunque existen variaciones regionales en

la relación V^o/Q^o , el valor promedio para el pulmón es de aproximadamente 0,8. Un desajuste de la ventilación y la perfusión denominado desajuste de V/Q da lugar a un intercambio gaseoso anormal. Un defecto en la relación V^o/Q^o puede estar causado por la ventilación de regiones pulmonares que no están perfundidas (espacio muerto), por la perfusión de regiones pulmonares que no están ventiladas (cortocircuito) y por cualquier posibilidad entre estas dos situaciones. En la **Figura 10.6B** se muestra las posibles variaciones del V^o/Q^o . En resumen, la relación V^o/Q^o alterada puede ser por:

- Alveolos ventilados con poca o ninguna perfusión:

Espacio muerto. El espacio muerto es la ventilación de regiones pulmonares sin perfusión, es decir, la $V^o/Q^o = \infty$, recordando que si $Q^o=0$, entonces cualquier número dividido cero es igual a infinito). No es posible el intercambio gaseoso en el espacio muerto, porque no existe un flujo sanguíneo que reciba O_2 a partir del gas alveolar o que añada CO_2 al gas alveolar. Por ejemplo: en la embolia pulmonar, el flujo sanguíneo del pulmón puede estar parcial o totalmente ocluido. En las regiones de espacio muerto no hay intercambio gaseoso, por lo que el gas alveolar tiene la misma composición que el aire humidificado inspirado: la PaO_2 es de 150 mmHg y la $PaCO_2$ es 0.

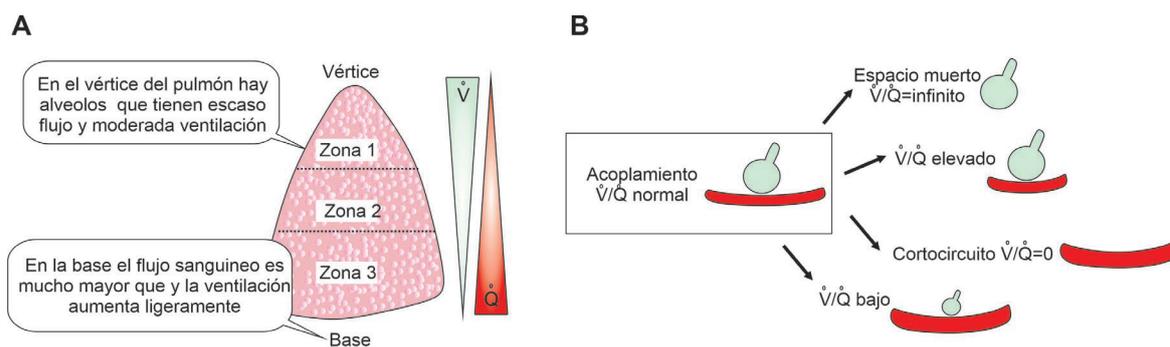
Relación V^o/Q^o alta. Las regiones con una relación V^o/Q^o alta tienen una ventilación elevada en relación con la perfusión, generalmente debido a que el flujo sanguíneo está reducido. Al contrario que el espacio muerto, que no tiene perfusión, las regiones con una relación V^o/Q^o alta tienen algo de flujo sanguíneo. La ventilación es elevada en relación con la perfusión, por lo que la sangre capilar pulmonar procedente de estas regiones tiene una PO_2 elevada y una PCO_2 baja.

- Capilares con poca o ninguna ventilación:

Cortocircuito: ($V^o/Q^o = 0$). El cortocircuito generado por capilares pulmonares de las zonas derecha e izquierda que no pasan por alveolos. No es posible el intercambio gaseoso en las regiones con cortocircuito, porque no existe ventilación que libere O_2 a la sangre o que se lleve el CO_2 de la sangre. El cortocircuito se demuestra mediante la obstrucción de la vía aérea y las comunicaciones cardíacas derecha-izquierda. Debido a que no hay hematosis la sangre capilar pulmonar procedente de estas regiones tiene la misma composición que la sangre venosa mezclada: la PaO_2 es de 40 mmHg y la $PaCO_2$ de 46 mmHg.

Relación V^o/Q^o baja. Al contrario que el cortocircuito, que no tiene ventilación, las regiones con una relación V^o/Q^o baja tienen algo de ventilación. La ventilación es baja con respecto a la perfusión, por lo que la sangre capilar pulmonar procedente de estas regiones tiene una PO_2 baja y una PCO_2 alta.

Figura 10.6. Relación entre la perfusión y ventilación pulmonar



Panel A. Se muestran las zonas del pulmón de acuerdo con la acción gravitacional determinantes de la perfusión y su relación con la ventilación. B. Alteración de la relación V/Q en condiciones patológicas.

Mecánica ventilatoria

La ventilación pulmonar consiste en el movimiento de aire hacia y desde el pulmón a fin de renovar el gas alveolar, manteniendo una composición adecuada para que se realice correctamente el intercambio gaseoso con la sangre.

El pulmón y la caja torácica (incluido el diafragma) forman una unidad funcional y se mueven al unísono, razón por la cual el volumen pulmonar está determinado por el tamaño del tórax. La caja torácica está unida al pulmón a través del líquido pleural (tan solo 20 ml de líquido, ubicado entre dos hojas de pleura, la visceral y la parietal). Este líquido actúa de manera similar al observado cuando entre dos superficies de vidrio se interpone una lámina de agua, es decir, el agua facilita el movimiento entre ellas, al mismo tiempo que dificulta su separación.

Durante la inspiración en reposo, el diafragma se contrae desplazándose hacia abajo, permitiendo que la caja torácica se ensanche e incremente su diámetro. Este aumento en el volumen torácico crea una presión negativa que provoca la entrada de aire a los pulmones (ver previamente el principio de *Boyle y Mariotte*). Luego, cuando se relajan los músculos respiratorios, y sumado a la retracción elástica de los pulmones, se produce la espiración, un proceso, que, en condiciones normales, es pasivo.

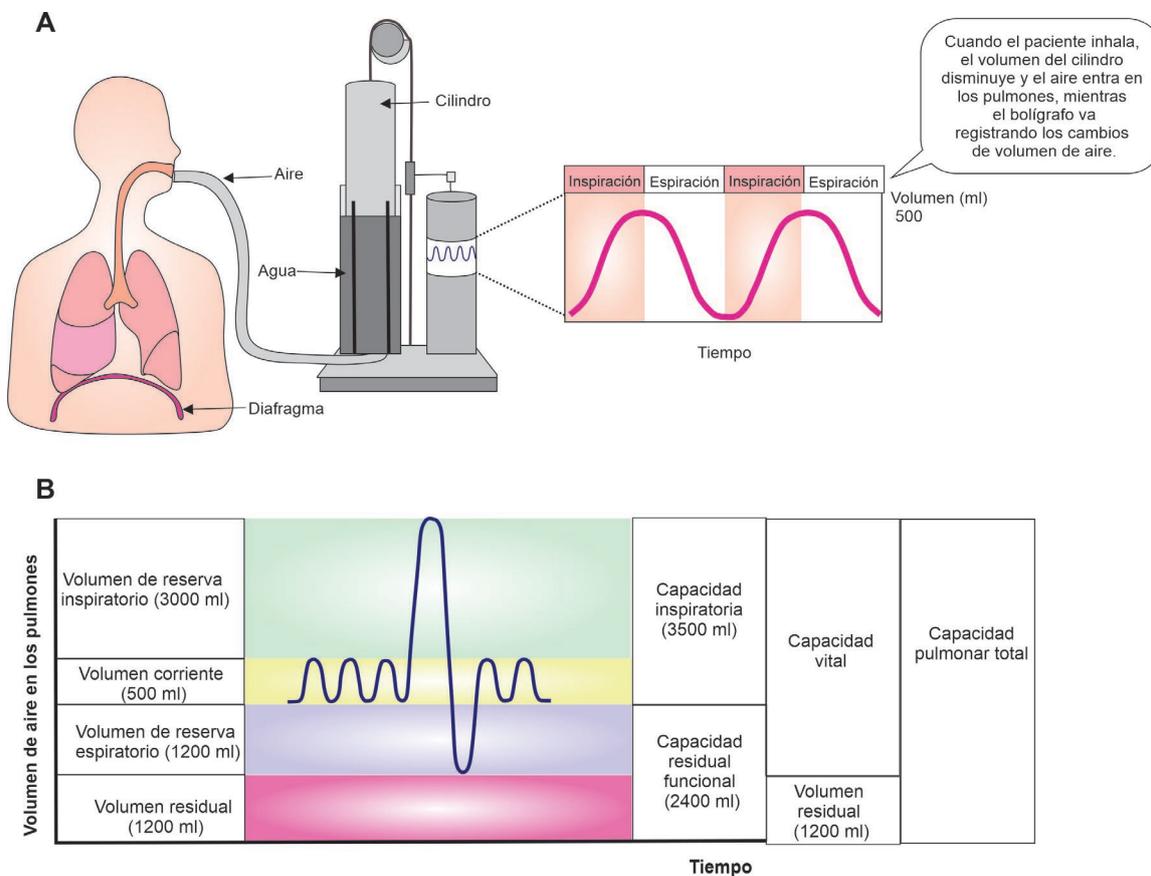
Dado que es necesaria la contracción del músculo diafragma durante el proceso inspiratorio, decimos que *la inspiración es un proceso activo*. Por el contrario, la mera retracción de las estructuras deformadas durante la inspiración condiciona el proceso espiratorio, por lo cual decimos que *la espiración es un proceso pasivo*.

Volúmenes y capacidades

Los volúmenes y las capacidades pulmonares son parámetros que frecuentemente se miden en la clínica. Los volúmenes pulmonares se establecen mediante una *espirometría*

como se muestran en la **Figura 10.7**. A partir de la suma de ciertos volúmenes se obtienen las capacidades.

Figura 10.7. Volúmenes y capacidades pulmonares obtenidas por espirometría



A: esquema que muestra un espirómetro y el trazo (en color rosado) obtenido tras los movimientos de inspiración y espiración. B: volúmenes y las capacidades pulmonares obtenidos tras una espirometría. El volumen residual contempla el volumen del espacio muerto anatómico los cuales no pueden ser determinados en este estudio.

Para realizar una espirometría la persona debe estar sentada y en reposo. El volumen de aire que ingresa (inspiración) y egresa (espiración) en estas condiciones se lo conoce como volumen corriente (VC), y es de aproximadamente 500 ml.

Luego al individuo se le indica que realice una inspiración forzada hasta colmar la capacidad pulmonar, esto se conoce como *volumen de reserva inspiratoria* y corresponde a 3000 ml de aire adicionales. La suma del VC y del volumen de reserva inspiratoria se denomina *Capacidad inspiratoria*.

Del mismo modo luego de una espiración corriente, el volumen de la espiración máxima que se puede lograr de manera forzada se denomina *Volumen de reserva espiratoria*, que ronda los 1200 ml (sin contar el volumen espiratorio corriente). La suma del VC y el volumen de reserva espiratoria se denominan *Capacidad espiratoria*.

La sumatoria de los volúmenes de reserva inspiratoria, el volumen corriente y el volumen de reserva espiratoria, se lo denomina *Capacidad Vital (CV)*. Cabe aclarar que este es el límite de

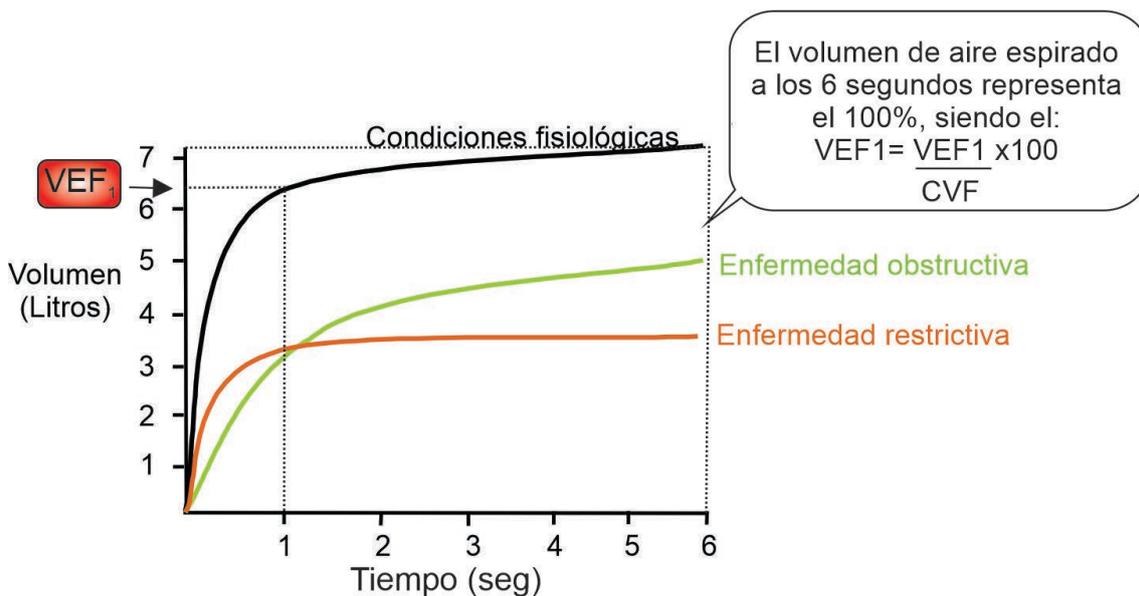
la espirometría. El volumen residual es el volumen de aire luego de la espiración forzada y corresponde a unos 1200 ml y no puede ser evaluado mediante este método.

Análisis de los volúmenes espiratorios forzados y el flujo pulmonar

Como hemos destacado en apartados anteriores, la capacidad vital es el volumen contemplado entre una inspiración y una espiración profunda. Entonces, la *capacidad vital forzada* (CVF) representa al volumen total de aire que se puede espirar forzosamente luego de una inspiración máxima.

Un parámetro de importancia en la práctica clínica es el *volumen de aire espirado de manera forzada al primer segundo* (VEF₁). Si se hace una relación entre el VEF₁ y la CVF (VEF₁/CVF) se obtiene un buen indicio del funcionamiento de la ventilación. En una persona en condiciones fisiológicas esta relación es de 0,8; es decir que durante el primer segundo ocurre una salida del total del volumen del 80%. En enfermedades pulmonares obstructivas o restrictivas, el VEF₁/CVF está alterado (**Figura 10.8**).

Figura 10.8. CVF y VEF₁ en condiciones fisiológicas y patología pulmonar



Se muestra la relación entre el Volumen pulmonar vs tiempo, donde se aprecia la variación del VEF₁ esperado mayor o igual al 80%. En patologías obstructivas (línea verde) como el asma o restrictivas (línea naranja) como en la fibrosis pulmonar, la relación VEF₁/CVF disminuye.

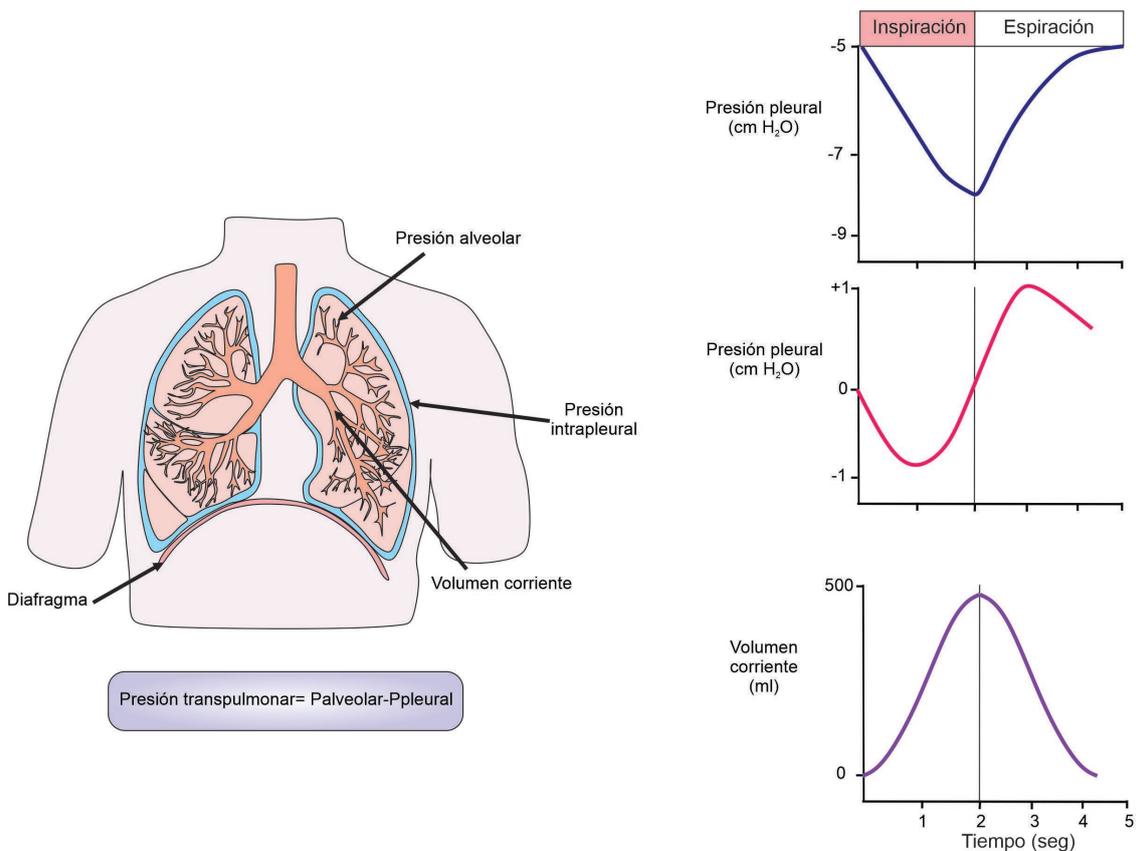
Presión pleural, presión alveolar y presión transpulmonar

Como ya mencionamos, la ventilación pulmonar es el flujo de aire entre el exterior y el interior pulmonar, y esto se genera gracias a la acción de los músculos respiratorios (principalmente el diafragma) que generan cambios de volumen en la caja torácica. La tendencia del pulmón y del tórax a separarse uno del otro genera una presión entre las láminas de la pleura, que se transmite al resto de las estructuras torácicas y se conoce como presión pleural (P_{PL}).

La presión alveolar (P_{ALV}) es, como dice la palabra, la presión que existe en los alveolos. En reposo (sin inspirar ni espirar) la P_{ALV} es igual a la presión atmosférica (P_{atm}), pero durante la inspiración la P_{ALV} cae por debajo de la P_{atm} , generando el flujo de aire, y lo contrario ocurre durante la espiración.

Por último, la diferencia de presión entre el interior y el exterior del pulmón se denomina presión transpulmonar ($P_{ALV}-P_{PL}$), y es fundamental para evitar la retracción del pulmón. Cuanto mayor es el volumen pulmonar, mayor es su tendencia a retraerse, y por lo tanto, mayor tendrá que ser la presión transpulmonar para evitarlo. La **Figura 10.9** muestra los cambios de dichas presiones a lo largo de un ciclo respiratorio.

Figura 10.9. Cambios de presión pleural, alveolar y transpulmonar en un ciclo respiratorio



Esquema donde se aprecian las diferentes presiones que participan de la ventilación y el volumen corriente, y sus modificaciones durante la inspiración y la espiración.

Distensibilidad y elastancia pulmonar

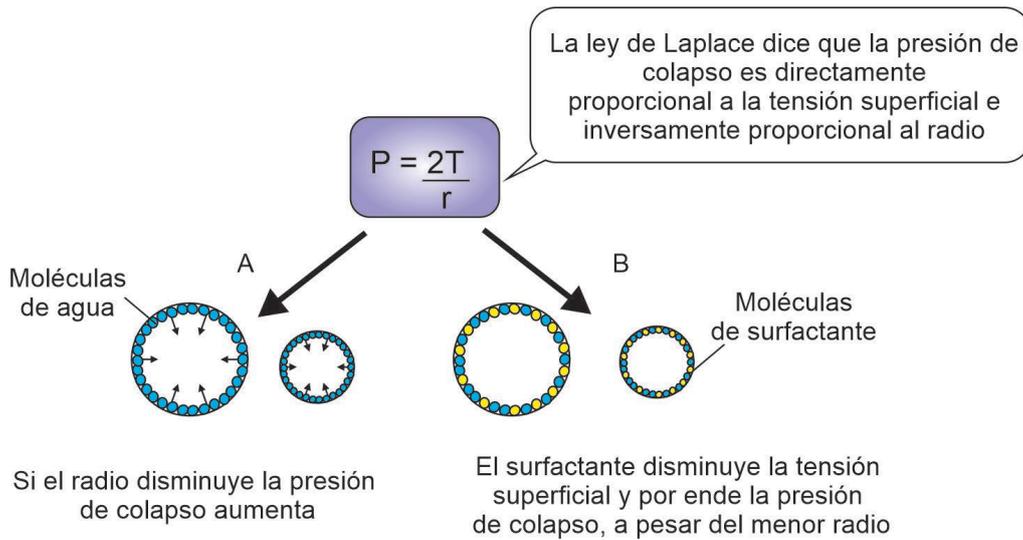
Ahora que entendemos que los pulmones en la inspiración aumentan de volumen y en la espiración lo disminuyen, veremos qué características presenta el tejido pulmonar que puede afectar la ventilación. En las siguientes secciones veremos aquellas propiedades de los pulmones que pueden afectar los procesos de espiración e inspiración: la distensibilidad, la elastancia o retracción elástica y la tensión superficial.

La ventilación adecuada depende de la capacidad de los pulmones de expandirse normalmente. La mayor parte del trabajo respiratorio se usa para vencer la resistencia al estiramiento ejercida por la elasticidad de los pulmones y la caja torácica. La capacidad del pulmón a estirarse se llama distensibilidad. De modo que un pulmón con alta distensibilidad se estira fácilmente, mientras que un pulmón con baja distensibilidad requiere más fuerza de los músculos inspiratorios para aumentar el volumen y estirarse. Por otro lado, la distensibilidad es lo opuesto a la retracción elástica. De hecho, un pulmón que se estira fácilmente (alta distensibilidad) no significa necesariamente que vuelva a su volumen de reposo cuando se libere la fuerza de estiramiento. Por ejemplo, en el enfisema, enfermedad relacionada al tabaquismo, en la cual la tos crónica y la congestión las vías respiratorias produce destrucción de las fibras de elastina del tejido pulmonar, los pulmones se estiran fácilmente (alta distensibilidad) durante la inspiración. Sin embargo, la retracción elástica (elastancia) está disminuida de modo que no vuelve a su volumen de reposo durante la espiración, quedando aire en el interior (aumenta el volumen residual; *personas de tórax amplio*). Por otro lado, la disminución de la distensibilidad pulmonar afecta la ventilación debido a que debe realizarse más trabajo para estirar un pulmón rígido. Una distensibilidad pulmonar reducida se produce en enfermedades denominadas restrictivas. Las causas más comunes se deben a la presencia de tejido cicatrizal inelástico formado por la deposición de colágeno (enfermedad fibrótica pulmonar) y la producción alveolar inadecuada de sustancia tensioactiva o surfactante, la cual como veremos en la siguiente sección, facilita la expansión pulmonar.

Tensión superficial alveolar influye en la distensibilidad pulmonar

La tensión superficial es una propiedad originada por la fina capa de líquido entre las células alveolares y el aire. Cuando el líquido es agua, la tensión superficial se origina por los puentes de hidrógeno de las moléculas de agua. En este caso, las moléculas de agua se ven atraídas por otras moléculas de agua que se encuentran a sus lados, pero no por los gases en la interfase aire-líquido. La tensión superficial creada por la delgada película de líquido está dirigida hacia el centro de la burbuja y genera presión en el interior. La ley de Laplace establece que la presión (P) dentro de una burbuja (el alveolo) depende de dos factores: la tensión superficial del líquido (T) y el radio de la burbuja (r). Los neumocitos tipo II alveolares secretan una sustancia tensioactiva o surfactante que reduce la tensión superficial. El mecanismo implicado se debe a que el surfactante altera las fuerzas cohesivas entre las moléculas de agua al ocupar su lugar en la superficie del líquido. En la **Figura 10.10** se esquematiza la Ley de Laplace y la acción del surfactante.

Figura 10.10. Ley de Laplace



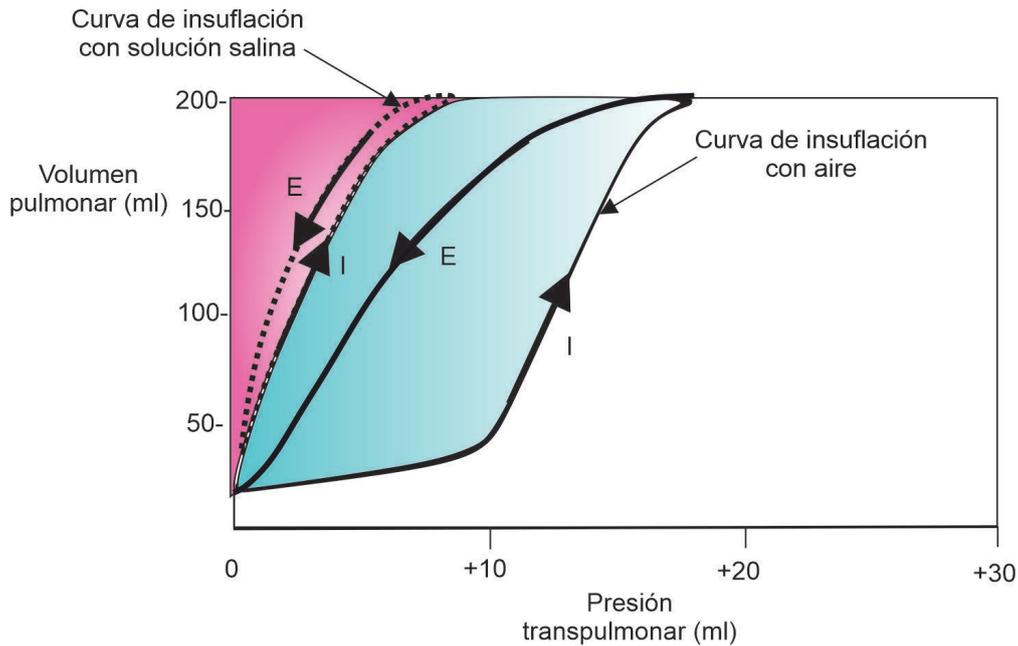
Fórmula que explica la relación entre la tensión (T) y el radio (r), como determinantes de la presión (P). Además, se grafica el efecto del surfactante. Las flechas en el panel A muestran la tendencia al colapso, ausentes en el panel B cuando existe surfactante.

Ahora podemos preguntarnos ¿cómo afecta la presencia del surfactante en la distensibilidad pulmonar, es decir, la capacidad de estirarse durante la inspiración?

El efecto de la tensión superficial de los pulmones puede estudiarse mediante la curva presión-volumen. La **Figura 10.11** muestra los resultados de pulmones que han sido extirpados del tórax e insuflados (representando la inspiración) y desinflados representando la espiración, con aire (línea continua) o con solución salina (línea cortada). En los pulmones llenos de aire la interfase aire-liquido crea tensión superficial, mientras que los pulmones llenos de solución salina, la superficie aire-liquido se elimina y la tensión superficial desaparece. Observando las curvas de presión-volumen en ambas condiciones podemos hacer dos observaciones. En primer lugar, la pendiente de la curva correspondiente a la solución salina es mayor que la curva de aire, por lo cual cuando la tensión superficial se elimina el pulmón es mucho más distensible. En segundo lugar, se muestra a la izquierda de cada curva de insuflado, las áreas que representan el trabajo, conocido en términos de la física como fuerza (elásticas y de tensión superficial) por distancia (volumen). El área de la curva de insuflación con solución salina es el trabajo para superar la retracción elástica, mientras que el área de la curva de insuflación con aire representa el trabajo necesario para superar la retracción elástica del tejido pulmonar y la tensión superficial. Como conclusión podemos decir que la tensión superficial afecta la distensibilidad pulmonar y el trabajo requerido en la respiración.

Las propiedades elásticas del pulmón se pueden analizar construyendo un gráfico que relacione los cambios del volumen pulmonar y los cambios de presión transpulmonar ($P_{ALV} - P_{PL}$), obteniéndose un gráfico como el que muestra la **Figura 10.11**. La pendiente de la curva (el cambio de volumen producido por cada unidad de presión transpulmonar) es la *distensibilidad*. La distensibilidad va disminuyendo a medida que aumenta el volumen pulmonar, y la presión necesaria para producir un cambio de volumen es mayor.

Figura 10.11. La tensión superficial afecta la distensibilidad pulmonar



Insuflar los pulmones con solución salina (línea cortada) en lugar de aire (línea entera) elimina la tensión superficial. La diferencia entre las dos curvas se debe a que la tensión superficial afecta la distensibilidad pulmonar. Por lo tanto, cuando desaparece la tensión superficial la distensibilidad aumenta. Las áreas celeste y rosa indican el trabajo necesario para insuflar los pulmones, siendo mucho menor cuando no hay tensión superficial y la distensibilidad es mayor.

Volumen minuto respiratorio

De la misma manera que calculamos en el *Capítulo 9* el volumen minuto cardíaco, en este caso debemos tener en cuenta la frecuencia respiratoria (FR) y el volumen corriente (VC). La multiplicación de ambos parámetros nos arrojará el valor del volumen minuto respiratorio o ventilación pulmonar (V^o_P).

$$VP = VC \times FR$$

Si la FR normal es aproximadamente de 12 ciclos respiratorios por minuto y el VC es de 500 ml, entonces sabremos que la V^o_P corresponde a un flujo de aire de 6,000 ml/min.

¿Todo el VC llega a los alveolos?

La respuesta es *no*. De los 500 ml que inspiramos, sólo 350 ml llegan a los alveolos para el intercambio de gases. ¿Qué ocurre con los 150 ml restantes? Quedan retenidos en las vías aéreas, constituyendo el *espacio muerto anatómico*. Este espacio, por supuesto no realiza intercambio gaseoso. Durante la inspiración siguiente el aire comprendido en el espacio muerto es el primero en llegar al alveolo, y también será lo primero en ser exhalado al iniciarse la espiración.

Por otro lado, cabe aclarar que, el concepto de espacio muerto fisiológico incluye al espacio muerto *funcional* alveolar. Es decir, alveolos que en reposo no participan del intercambio ga-

seoso debido a la existencia de un desequilibrio en la relación ventilación/perfusión (V^o/Q^o). Es decir, en reposo hay alveolos que no están perfundidos, y solo ante una situación de ejercicio por ejemplo entran en acción, en respuesta a las necesidades de oxígeno de los tejidos.

¿Pero es la ventilación pulmonar igual a la ventilación alveolar?

La respuesta nuevamente es no. Como recordará, habíamos dicho que no todo el VC llegaba a los alveolos. Por lo tanto, la V^o_A será igual a:

$$VA = (VC-VD) \times FR$$

Es decir 12 ciclos/min multiplicado 350ml (volumen de aire alveolar), lo que es igual a 4,200ml/min.

Como trataremos más adelante en este capítulo, la V^o_A no es algo continuo y se modula de manera voluntaria y vegetativa, desde el centro respiratorio a través del nervio frénico.

Gases Ventilatorios

En función de lo expresado en los apartados anteriores, ahora nos vamos a centrar en los que ocurre con el oxígeno (O_2) y el dióxido de carbono (CO_2). El primero de ellos, el O_2 , es indispensable para la vida de las células, siendo utilizado por todas ellas en su metabolismo, mientras que el CO_2 es el producto de desecho generado en las células que se debe eliminar vía el aparato respiratorio. Es decir, que con estas líneas ya sabemos cuál será el sentido de los gases a través de la membrana alveolocapilar: el O_2 difundirá desde el alveolo hacia el capilar, y el CO_2 hará el recorrido inverso.

Con la *Ley de Dalton*, al inicio del capítulo habíamos calculado la presión parcial del O_2 en el aire atmosférico, obteniendo su valor tras calcular la presión total (atmosférica) multiplicado la fracción del O_2 :

$$P_{atmO_2} = 760 \text{ mmHg} \times 0,21 = 160 \text{ mmHg.}$$

Una de las funciones principales de las vías aéreas es la humidificación del aire, por lo que la presión parcial de O_2 en el aire inspirado (P_{IO_2}) es levemente inferior a su presión atmosférica.

Para calcular la P_{IO_2} , debemos restarle a la presión total la presión ejercida por el vapor de agua, que son 47 mmHg. Así, el cálculo es:

$$P_{IO_2} = (760-47 \text{ mmHg}) \times 0,21 = 150 \text{ mmHg.}$$

Ahora, tendremos que calcular las presiones parciales en el alveolo, y aquí ya no estará solo el O_2 , sino que se sumará el CO_2 (proveniente del metabolismo celular).

¿Cómo podemos calcular la presión parcial de CO_2 en el alveolo?

Partiendo de la relación de la ventilación alveolar:

$$VA = \frac{CO_2 \times K}{PA_{CO_2}} \quad \text{Despejando la } PA_{CO_2} \rightarrow \quad PA_{CO_2} = \frac{CO_2 \times K}{VA}$$

La constante K toma valores de 863 mm Hg en condiciones de temperatura (expresadas en Kelvin, 310°K, los 37°C) y presión constante (saturada de agua, 760 mmHg), si la \dot{V}_A y la producción de CO_2 (\dot{V}_{CO_2}) son expresadas en ml/minuto.

Mirando la fórmula, podemos predecir que la P_{ACO_2} será directamente proporcional al aporte de CO_2 desde los tejidos; e inversamente proporcional a la ventilación alveolar. En condiciones basales y fisiológicas, la P_{ACO_2} , y la presión arterial de CO_2 (P_{aCO_2}) luego del proceso de hematosis es de 40 mmHg. En condiciones donde la demanda metabólica aumenta, como en el ejercicio físico, la producción de CO_2 aumenta también, aumentando la frecuencia respiratoria (y por lo tanto la ventilación alveolar) a fin de sostener la presión arterial de CO_2 .

¿Sabías qué?

Los barbitúricos y la morfina son fármacos que pueden inhibir al centro respiratorio, disminuyendo drásticamente la ventilación alveolar. En estos casos, la P_{ACO_2} y la P_{aCO_2} aumentan por encima de sus valores normales.

Como lo hicimos con el cálculo de la presión alveolar de CO_2 , podemos calcular la presión de oxígeno alveolar (P_{AO_2}). Principalmente, los condicionantes que determina la P_{AO_2} son tres. La primera de ellas es la presión inspirada de O_2 . El segundo determinante es el consumo de O_2 , y su relación con la producción de CO_2 , conocido como R (CO_2/O_2). Uno podría esperar que el cociente sea 1, es decir, se consume la misma cantidad de O_2 que el CO_2 producido por oxidación de un sustrato carbonado, por ejemplo, hidratos de carbono. Sin embargo, para una dieta equilibrada en macronutrientes este cociente toma valores cercanos a 0,8. Es decir, se produce menos CO_2 del O_2 que se consume. Este concepto se desarrollará con mayor detalle en el *Capítulo 13*. Por último, y el tercer factor es la relación entre P_{ACO_2} y la P_{AO_2} .

Si ubicamos los 3 determinantes antes mencionados en una fórmula, obtenemos la forma de calcular la P_{AO_2} :

$$P_{\text{AO}_2} = P_{\text{IO}_2} - \frac{(P_{\text{ACO}_2})}{R}$$

Si el R es 0.8 entonces

$$P_{\text{AO}_2} = 150 \text{ mmHg} - \frac{(40 \text{ mmHg})}{0.8}$$

$$P_{\text{AO}_2} = 100 \text{ mmHg}$$

Si hacemos los cálculos obtendremos como resultado, que la P_{AO_2} es de 100 mmHg.

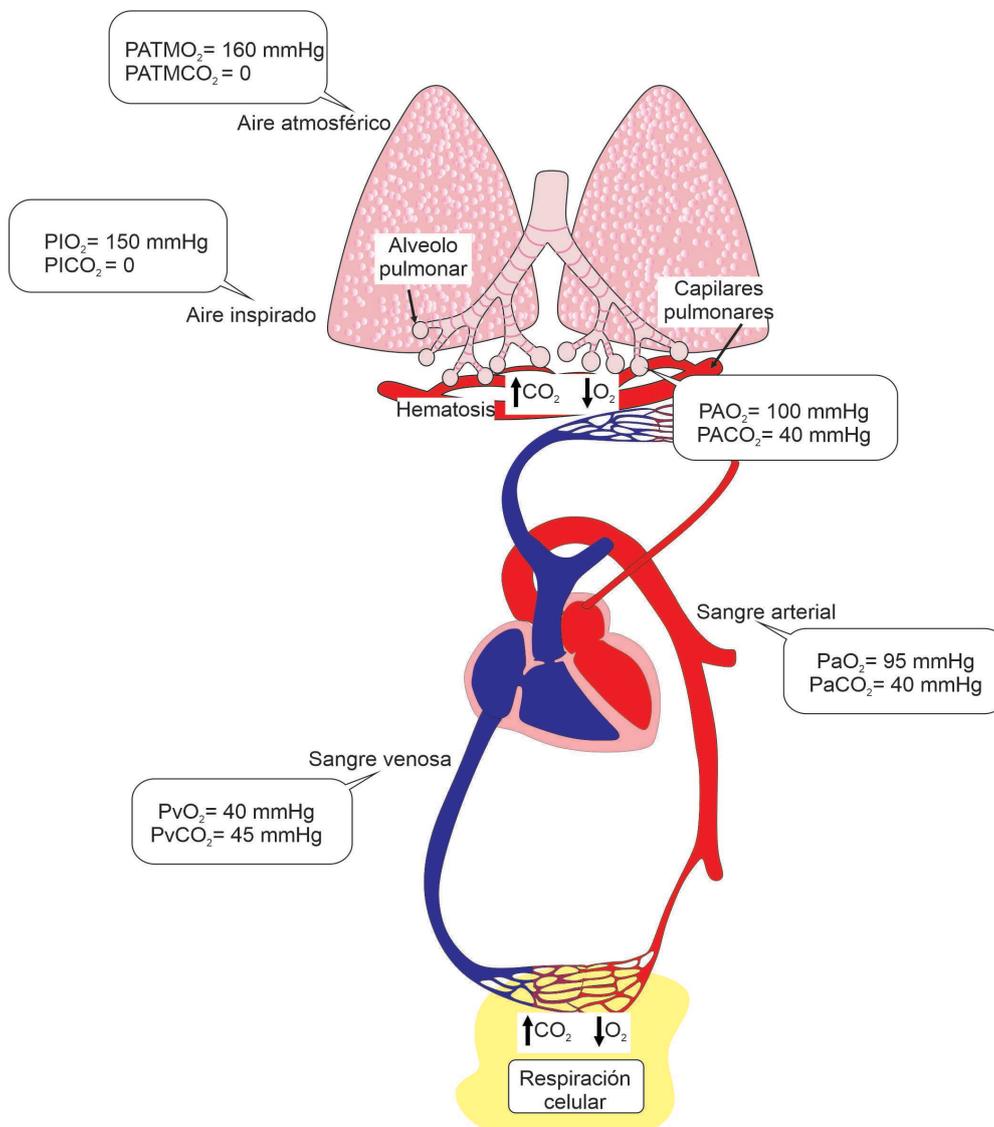
¿Qué ocurre con la presión arterial de O_2 (P_{aO_2})?

Como habíamos mencionado previamente, el pulmón tiene una circulación nutricia, que generará una pequeña disminución de la P_{aO_2} en comparación con la obtenida en el capilar que

ha realizado la hematosis. Es por eso, que la P_{aO_2} es de 97-98 mmHg y no 100 mmHg como en el alveolo y en el capilar que han participado del intercambio.

Y luego de pasar por los tejidos, **¿cuáles son las presiones parciales de los gases a nivel venoso?** La P_{vCO_2} es de 45 mmHg y la P_{vO_2} es de 40 mmHg. Esto no es un detalle menor si recordamos los determinantes de la *Ley de Fick*, nótese la gran diferencia de presión que tiene el O_2 (que favorece su flujo a través de la membrana alveolocapilar), en comparación con la diferencia que tiene el CO_2 . A pesar de tener poca diferencia de presión, el CO_2 difunde rápidamente a través de la membrana alveolocapilar gracias a su alto coeficiente de solubilidad. En la **Figura 10.12** Se resumen las presiones parciales de los gases desde el aire atmosférico, y una vez realizado todo el recorrido pulmonar y circulatorio.

Figura 10.12. Presiones parciales del O_2 y el CO_2



Presiones de los gases desde el aire seco (atmosférico) hasta la sangre venosa. P_{ATMO_2} : presión de O_2 en el aire atmosférico; P_{ATMCO_2} : presión de CO_2 en el aire atmosférico; P_{AO_2} : presión de O_2 alveolar; P_{ACO_2} : presión de CO_2 alveolar; P_{aO_2} : presión de O_2 arterial; P_{aCO_2} : presión de CO_2 arterial; P_{vO_2} : presión de O_2 venosa; P_{vCO_2} : presión de CO_2 venosa. Las flechas indican el sentido de movimiento de los gases.

Transporte de O₂ y CO₂ en la sangre

Una pregunta que nos queda por resolver es **¿cómo se transportan los gases por sangre?** Aquí tiene una importancia fundamental la hemoglobina (Hb), proteína que se encuentra en el interior de los glóbulos rojos. Seguramente, en el *Capítulo 8* ha estudiado que la función de los glóbulos rojos es el transporte de gases. En este capítulo estudiaremos algunos detalles sobre cómo se desarrolla dicha función. Tan importante es la Hb para el transporte del oxígeno, que el 98% del mismo es transportado unido a la misma; mientras que sólo el 2% va disuelto. Este pequeño porcentaje disuelto es el que determina la presión parcial del gas en sangre.

La hemoglobina está compuesta por 4 cadenas polipeptídicas (dos α y dos β) y un grupo hemo. Este grupo hemo a la vez posee un átomo de hierro, al cual se une de manera reversible el oxígeno. El O₂ se une al hierro en estado ferroso (Fe²⁺), es decir que a cada molécula de Hb se pueden unir 4 moléculas de O₂. Pero no se unen todas al mismo tiempo, ni tampoco lo hacen con la misma facilidad. Durante la unión de las moléculas de O₂ a la Hb ocurre un fenómeno conocido como *cooperatividad positiva*. Es decir, que a la primera molécula de O₂ le cuesta unirse, pero la unión de ella genera un cambio conformacional en la Hb que facilita la unión de las moléculas de O₂ restantes. Si expresamos lo anteriormente expuesto en un gráfico que relacione el porcentaje de oxígeno unido a la Hb y la presión parcial de oxígeno en la *curva de disociación de la hemoglobina con el oxígeno*, veremos la forma típica sigmoidea de la curva (**Figura 10.13**): la primera parte de la curva tiene un ascenso leve, luego se torna casi lineal hasta mantenerse estable en una meseta (cuando ya la Hb se ha saturado al máximo posible, casi 100%). **¿Qué importancia funcional tiene la forma de la curva?** Poder analizar la curva de disociación y ver que información podemos obtener de ella es muy importante.

Primero: en el rango de valor de P_{aO₂} (aproximadamente 100 mmHg) y hasta casi los 70 mmHg la curva está aplanada, es decir que grandes cambios en la presión de oxígeno se traducirán en pequeños cambios a nivel de la saturación de la Hb. Esto puede ser beneficioso en los casos por ejemplo que exista disminución de la P_{atmO₂}, en la cual está asegurada la saturación correcta de la Hb.

Segundo: en el rango de valores de P_{vO₂} (aproximadamente en los 40 mmHg), la curva es lineal. Aquí, pequeños cambios en la presión de oxígeno generan grandes cambios en la saturación. Esto es necesario, porque es a nivel de los tejidos cuando la Hb cede el oxígeno a las células.

Tercero: hay un valor que es muy importante conocer, porque es un parámetro que nos habla de la afinidad de la Hb por el oxígeno. Dicho parámetro es la p50. La p50 se define como la presión de oxígeno a la cual la Hb está saturada un 50%. Normalmente el valor de p50 es 27mmHg. Es decir, cuando la P_{O₂} es de 27mmHg, la Hb está saturada un 50%. Si la p50 aumenta, refleja una disminución de la afinidad de la Hb por el Oxígeno. Es decir, se necesita mayor presión para seguir saturando la Hb al 50%. Lo contrario ocurre cuando la p50 disminuye.

¿Qué factores modifican la p50?

Existen 4 factores que pueden modificar la afinidad de la Hb por el oxígeno (y por ende la p50), situación que se traduce gráficamente en un desplazamiento de la curva hacia la derecha (cuando la afinidad disminuye y la p50 aumenta) o hacia la izquierda (cuando la afinidad aumenta y la p50 disminuye).

Los 4 factores son:

- La pCO₂, a temperatura, la concentración de H⁺ y la concentración de 2,3- difosfoglicerato (2,3-DFG) (**Figura 10.13**).

Cuando cualquiera de estos 4 factores aumenta, la curva se desplaza hacia la derecha. Lo contrario ocurre con la curva cuando estos factores disminuyen.

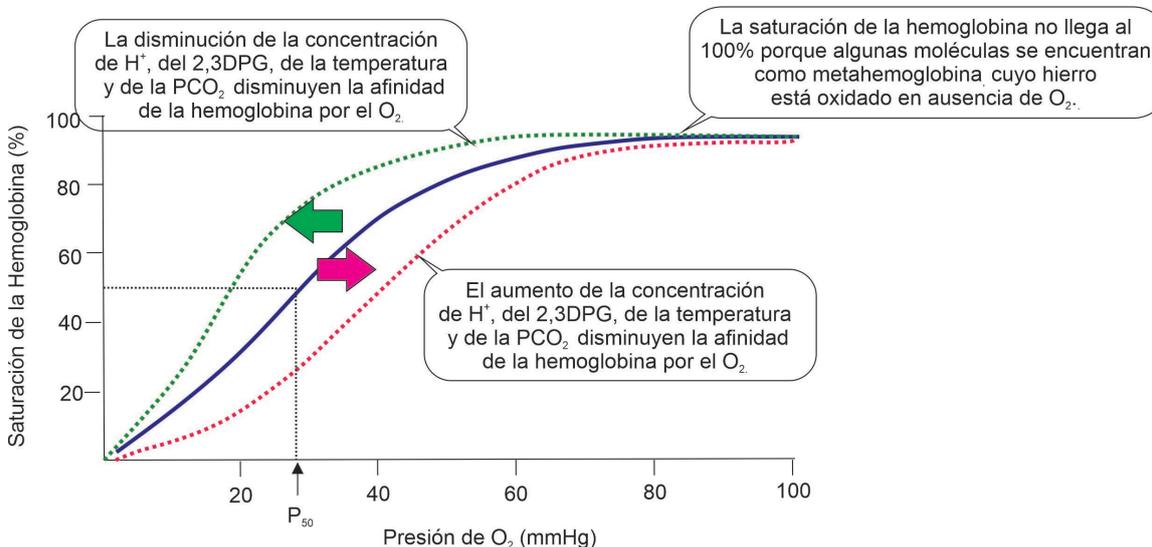
Una situación fisiológica en la cual ocurre un aumento de la P_{CO2}, de la temperatura y una mayor acidez (mayor cantidad de H⁺) es durante el ejercicio físico, en la cual también aumenta la concentración de 2,3-DFG por aumento de la glucólisis. Esta disminución de la afinidad de la Hb por el oxígeno favorece la liberación del O₂ para su posterior utilización en los tejidos.

Nótese en el gráfico, que a pesar de que las curvas se desplazan en sentido horizontal, llegan al mismo porcentaje de saturación máximo.

¿Sabías qué?

Si se compara la Hb del adulto con la Hb fetal, esta última tiene una afinidad mayor por el oxígeno. Esta situación ayuda a contrarrestar la situación de hipoxia durante la vida fetal (ver Capítulo 21).

Figura 10.13. Factores de desplazan la curva de disociación de la Hb



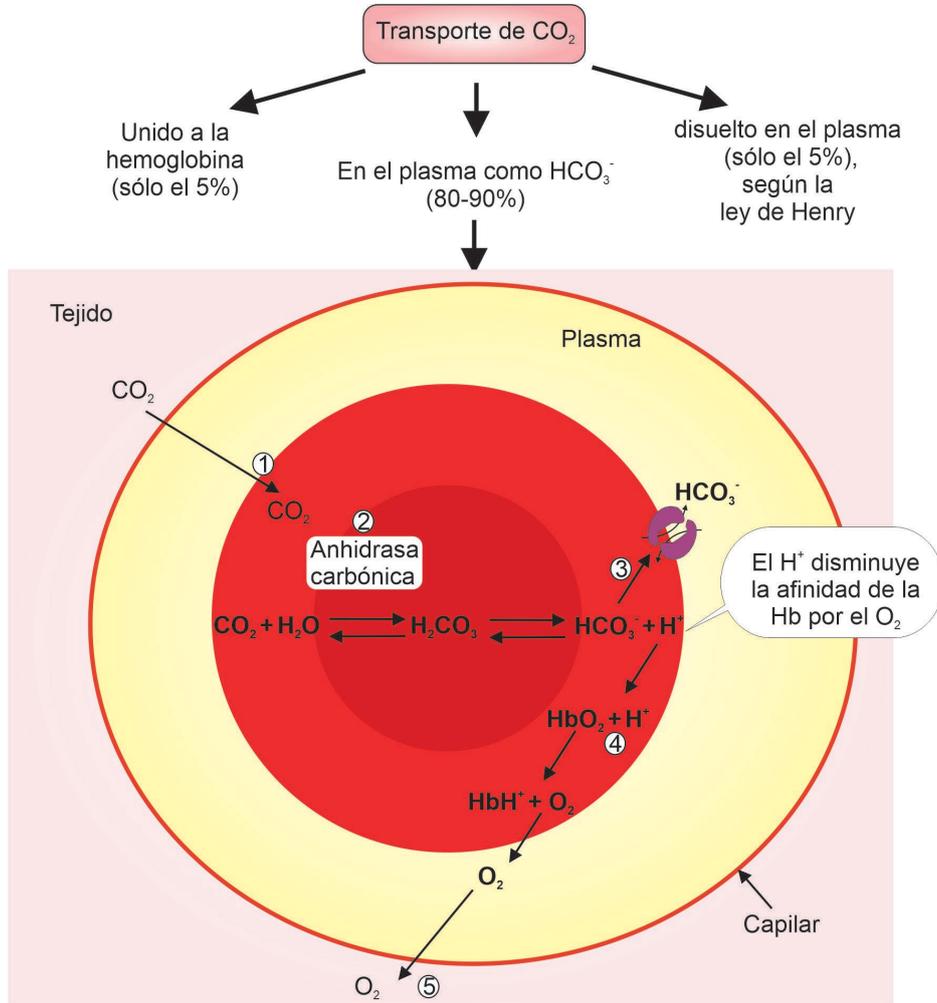
El desplazamiento de la curva azul (normal) hacia la derecha (curva punteada roja) y hacia la izquierda (curva punteada verde). La p₅₀ aumenta y disminuye, respectivamente.

¿Y el CO₂?

El CO₂ hace el camino inverso al O₂: difunde desde los tejidos hacia el plasma, y es transportado hacia los pulmones para ser eliminado.

El CO_2 puede transportarse disuelto en el plasma, hidratado, dando lugar al ácido carbónico (H_2CO_3) y luego al bicarbonato (HCO_3^-) y protón (H^+) o por último, y en menor medida, como grupos carbaminos unidos a las cadenas de la Hb (Figura 10.14).

Figura 10.14. Tipos de transporte de CO_2



El CO_2 de carbono puede transportarse en la sangre de tres formas: disuelto en el plasma, unido a la hemoglobina, y mayoritariamente como HCO_3^- . En relación con este último, se muestra en la parte inferior cómo se realiza este transporte. Los pasos que implican la conversión del HCO_3^- a partir del CO_2 son: 1- el CO_2 producido por el metabolismo celular difunde atravesando la membrana plasmática del eritrocito. 2-La anhidrasa carbónica cataliza la hidratación del CO_2 para dar el ácido carbónico, que, por ser inestable, rápidamente se rompe en HCO_3^- y H^+ . 3-el HCO_3^- se intercambia con cloro y sale del eritrocito al plasma. 4-el H^+ se une a la Hb y disminuye la afinidad por el O_2 , 5-el O_2 difunde hacia el tejido.

Control de la ventilación

Para regular la ventilación deben contemplarse dos procesos fundamentales. Por un lado, debe regularse de manera autónoma y rítmica la contracción de los músculos respiratorios; y por el otro, deben ajustarse el ritmo (no solo en su frecuencia sino también su volumen, los determinantes del \dot{V}_A) en función de los requerimientos metabólicos cambiantes para cada función dada. Los parámetros que determinan el ritmo de la ventilación son la P_{CO_2} , P_{O_2} , y el

pH sanguíneos, modulando también las variaciones mecánicas (como ser la posición del encéfalo, posición del centro de gravedad, entre otros) y condiciones no respiratorias donde está involucrado el aparato respiratorio (como el hablar, la deglución y la maniobra del *val-salva*, entre otras).

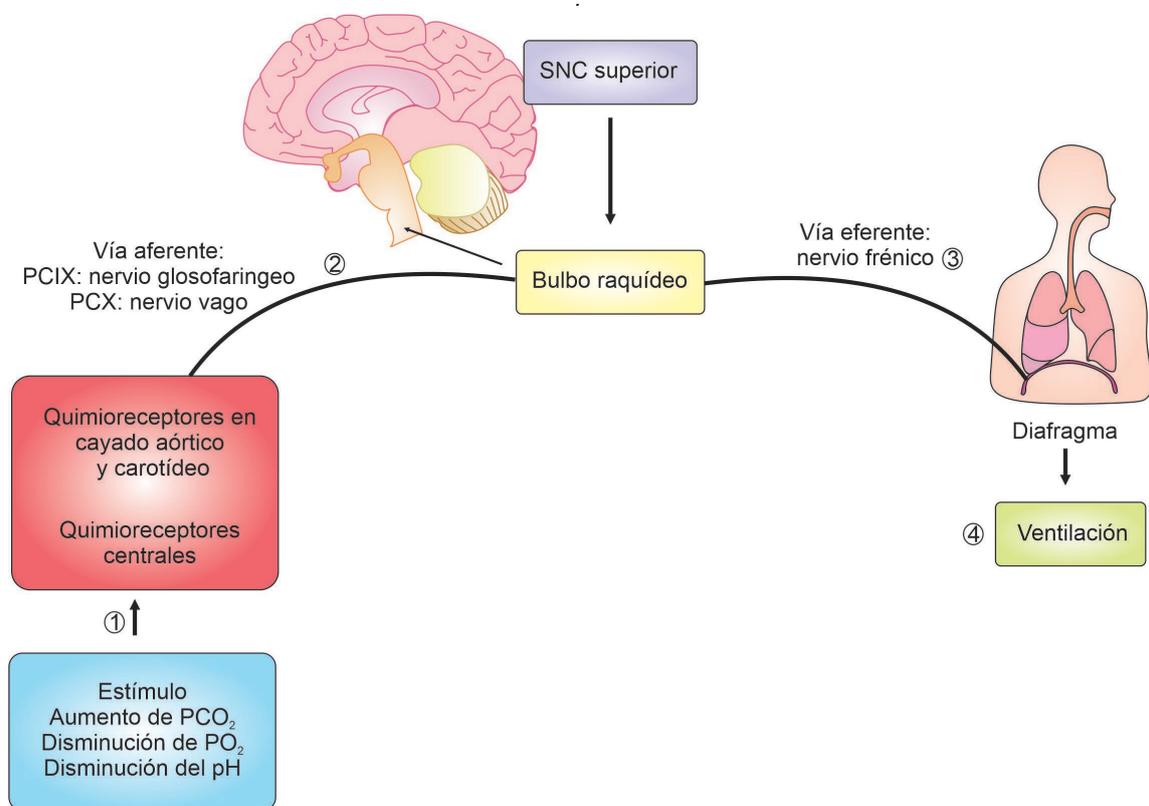
Existe una actividad rítmica hacia los músculos inspiratorios, que no requiere relevo consciente desde el sistema nervioso central. Localizada principalmente en el bulbo, así como, en menor medida en la protuberancia y otras regiones del tronco encefálico. Podríamos nombrar a las neuronas relacionadas con la respiración (NRR), al conjunto de neuronas interrelacionadas que descargan patrones motores hacia las motoneuronas que inervan los músculos ventilatorios. Entre las NRR, podemos mencionar el conjunto de interneuronas (encargadas de generar asociación y orquestar el/ los movimientos entre neuronas motoras e inhibitorias), neuronas pre-motoras (son las encargadas de la inervación de las neuronas motoras) y las neuronas motoras, asociadas vía las eferencias nerviosas de contactar con los músculos ventilatorios. Actualmente se propuso, que existe un conjunto pequeño de neuronas en una región bulbar, que es capaz de generar de manera intermitente un patrón respiratorio (denominado como generador de patrones centrales). Este entramado de neuronas e interneuronas generan de manera suficiente la inervación de los músculos ventilatorios (principalmente al diafragma y algunos intercostales, músculos principales de la inspiración); del mismo modo hacia él llegan numerosas conexiones desde otras regiones bulbares y de cortezas superiores.

Los centros generadores de patrones centrales se basan en un conjunto de señales periféricas, como centrales que terminan modulando los ciclados de inspiraciones y espiraciones de manera autónoma. Pero ¿cómo se explica esto? Los centros generadores de patrones necesitan para su descarga de impulsos periféricos, lo que lleva a pensar que sin estos impulsos (o con impulsos inhibitorios) no se generarían activaciones. Los espacios del ciclo ventilatorio donde no hay actividad motora se denominan *apneas*. Los impulsos pueden llegar de espacios diversos, siendo los más importantes los procedentes de los quimiorreceptores centrales y periféricos. Estos espacios de percepción autónoma son capaces de censar parámetros de gases sanguíneos (P_{CO_2} , P_{O_2}), concentración de cationes hidrógenos (*pH*), entre otros.

Los quimiorreceptores periféricos se encuentran ubicados en el cayado aórtico y en los cuerpos carotídeos, capaces de informar de manera tónica, la P_{CO_2} , P_{O_2} y el *pH*. Toda esta información aferente periférica es conducida a través de los pares craneales IX (glossofaríngeo) y X (vago o neumogástrico). En el mismo sentido, los quimiorreceptores centrales situados en la barrera hematoencefálica, son capaces de detectar con mayor sensibilidad los cambios sutiles de *pH*, P_{CO_2} , principalmente. Tanto los incrementos centrales de *pH*, P_{CO_2} , y de manera similar la caída de la P_{aO_2} , son capaces de estimular a los centros generadores de patrones centrales, incrementando la ventilación (eupnea) hasta restablecer los valores fisiológicos (estos circuitos de retroalimentación que detienen la ventilación al cesar la señal proveniente de los quimiorreceptores los agrupamos en circuitos de retroalimentación negativa). Las condiciones variables de consumo de O_2 y producción de CO_2 generan patrones de ventilación que tienden a regularse; lo que se describe en la **Figura 10.15**.

Por otro lado, estos centros reciben aferencias (como mencionamos anteriormente) desde otros espacios conscientes, la interrelación con numerosos núcleos no respiratorios a lo largo del tronco del encéfalo, permitiendo controlar la ventilación voluntariamente o asociarla a procesos fisiológicos como la deglución, o el habla, entre otros. Son aportados, desde la periferia, información sensitiva propioceptiva de las articulaciones torácicas y propio receptores de los músculos implicados en la ventilación; estos ante el estiramiento inhiben a los centros generadores de patrones centrales, lo que previene la hiperinsuflación pulmonar. Cabe destacar la existencia de numerosos receptores dentro de la cavidad alveolar y bronquial capaces de regular conjuntamente la ventilación o interrumpirla ante la presencia de cuerpos extraños o variaciones de la temperatura, o sustancias irritantes, dando lugar a patrones de mecánica refleja como la tos o el estornudo.

Figura 10.15. Control de la respiración



En el esquema se muestran resumidamente los pasos implicados en el control de la ventilación.

Para finalizar el presente capítulo, como la función principal del sistema respiratorio es proveer de O_2 a los tejidos para su correcto funcionamiento, nombraremos algunos ejemplos de hipoxias, sólo a fin de demostrar todas las variables puestas en juego desde las presiones de oxígeno en la atmósfera hasta que llega a los tejidos.

Hipoxia se define como la disminución de O_2 en el tejido, y aquí antes de avanzar haremos la distinción con el término hipoxemia, el cual se refiere a una disminución de la presión de oxígeno arterial (P_{aO_2}).

Si recordamos el “camino” que tiene que realizar el O_2 para llegar a los tejidos podremos imaginar que las causas de hipoxia pueden ser atmosféricas (cuando por la altura por ejemplo disminuye la P_{atm} , y en consecuencia la P_{atmO_2}), pueden ser por alteraciones en el control de la respiración (fármacos que inhiban al centro respiratorio), del árbol bronquial (obstrucciones de la vía aérea) o pulmonares (por patologías que dificulten la hematosis). Todas ellas se incluyen dentro de las hipoxias hipóxicas. Luego, a pesar de que el sistema respiratorio funcione bien, la llegada del O_2 a los tejidos depende de una correcta circulación, por lo que cualquier alteración cardiovascular que por ejemplo disminuya el volumen minuto cardíaco, generará una hipoxia circulatoria. El O_2 necesita sí o sí de la Hb para su transporte, por lo que disminución de la concentración Hb en sangre o alteraciones de su estructura que impidan una correcta unión con el O_2 generarán hipoxia anémica. Por último, si todo lo anterior está bien, pero el tejido no es capaz de consumir el O_2 que le llega, tendremos las hipoxias histotóxicas (caracterizadas por una elevada P_{vO_2}).

El estudiante podrá encontrar material audiovisual sobre sistema respiratorio en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/129057> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología *Agustina Silvestri*.

Referencias

- Boron, W y Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.
- Coll Cárdenas, D y Olivera, D. *Libro de Cátedra Biofísica para estudiantes de ciencias veterinarias*. Argentina: EDULP.
- Costanzo, LS. (2011). *Fisiología*. España: Elseiver.
- Chang, R. (2002). *Química*. España: McGraw-Hill.
- Frumento, AS. (1995). *Frumento Biofísica*. España: Mosby / Doyma Libros S. A.
- Glasstone, S. y Lewis, D. (1962). *Elementos de Química Física*. Argentina: El Ateneo

CAPÍTULO 11

Sistema Renal

Franco Surace y Daiana Tammone

El sistema urinario está formado por los riñones (que forman la orina), los uréteres (que la transportan), la vejiga (que la almacena) y la uretra (que la excreta hacia el exterior).

Los riñones desempeñan diversas funciones. A continuación, se describen las más relevantes:

- **Eliminación de desechos metabólicos y toxinas de la sangre:** la orina contiene productos que deben ser eliminados como urea (del metabolismo proteico), ácido úrico (del metabolismo de los ácidos nucleicos), creatinina (del metabolismo del músculo), productos del metabolismo de la hemoglobina, entre otros.
- **Regulación del equilibrio hidroelectrolítico:** se encarga de mantener la composición y el volumen del líquido extracelular, reteniendo o eliminando electrolitos y agua según sea necesario.
- **Regulación del pH del medio interno:** tiene la capacidad de eliminar protones (H^+) y reabsorber bicarbonato (HCO_3^-) para mantener el pH de la sangre en el rango normal.
- **Regulación de la presión arterial:** el riñón participa en el control de la presión arterial a largo plazo a través del sistema renina - angiotensina - aldosterona.
- **Gluconeogénesis:** sintetiza glucosa junto al hígado (principal órgano gluconeogénico) en periodo de ayuno para mantener la glucemia en valores adecuados.
- **Producción de hormonas:** interviene en la síntesis de eritropoyetina, hormona que estimula la producción de glóbulos rojos en la médula ósea. También modifica químicamente a la vitamina D para activarla.

Anatomía funcional

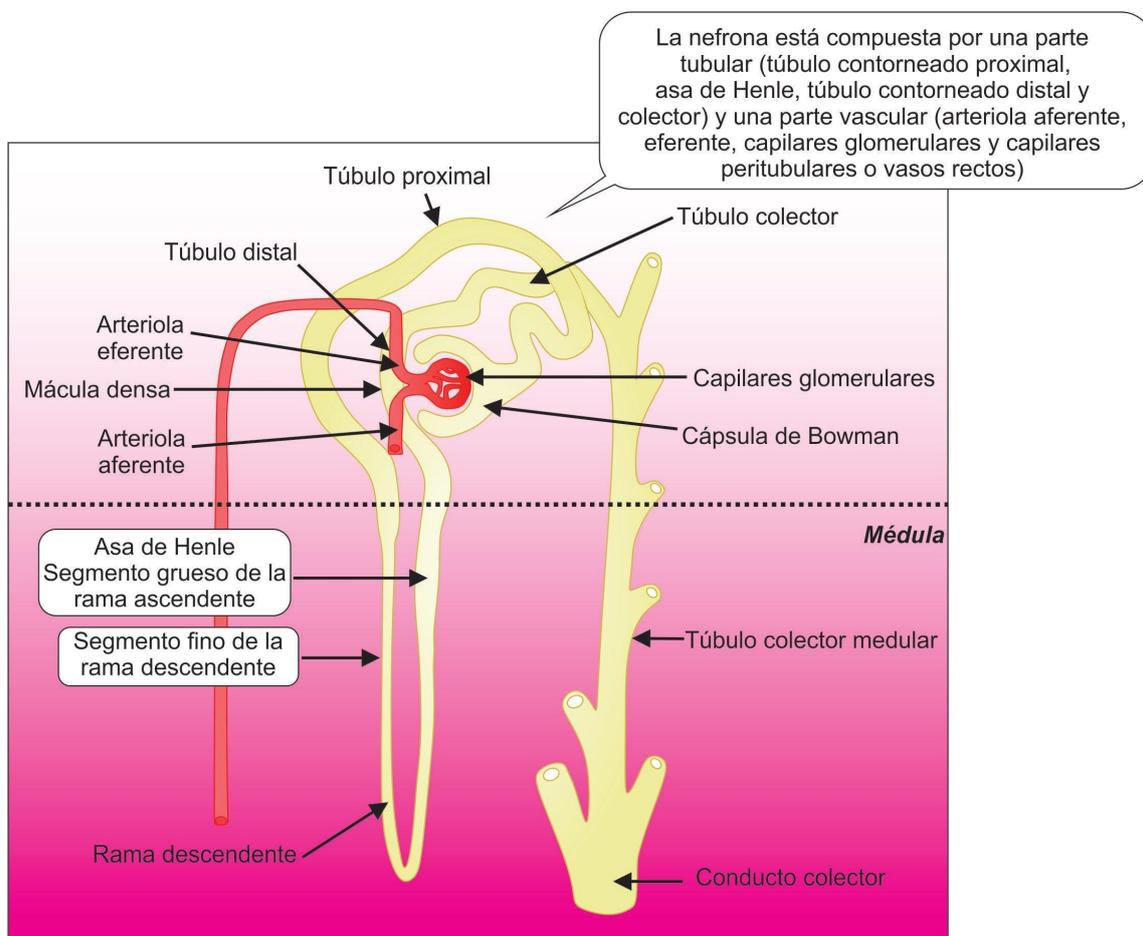
Macroscópicamente los riñones están formados por la corteza (región periférica y altamente irrigada) y la médula (región central y pobremente irrigada).

Microscópicamente están formados por las nefronas que son la *unidad funcional de este órgano*. Cada nefrona está constituida por el capilar glomerular, que es la porción vascular, y el sistema de túbulos, que es la porción epitelial.

Los capilares glomerulares reciben la sangre desde una arteriola aferente y la envían a una arteriola eferente que origina los capilares peritubulares, cuya función es irrigar los túbulos renales. Estos últimos vuelcan la sangre al sistema venoso renal.

El sistema de túbulos se puede considerar como un cilindro hueco tapizado de células a través del cual el ultrafiltrado, que llega a la cápsula de Bowman y desde allí a los túbulos (contorneado proximal, asa de Henle, contorneado distal y colector), va a sufrir una serie de modificaciones hasta formar la orina. La forma (contorneado o recto) y el diámetro (delgado o grueso) del tubo variará a lo largo de la nefrona según la función particular de cada porción (Figura 11.1).

Figura 11.1. Esquema de los diferentes segmentos de la nefrona



Se visualizan las diferentes partes de la nefrona por donde transcurre el ultrafiltrado plasmático, desde la Cápsula de Bowman hasta el conducto colector.

Para comprender cómo se forma la orina hay que tener en cuenta que la nefrona está compuesta por su parte vascular y tubular. A continuación, se describirán la función de cada uno de ellos y los mecanismos que los regulan.

Función glomerular

La nefrona forma la orina a través de los siguientes procesos:

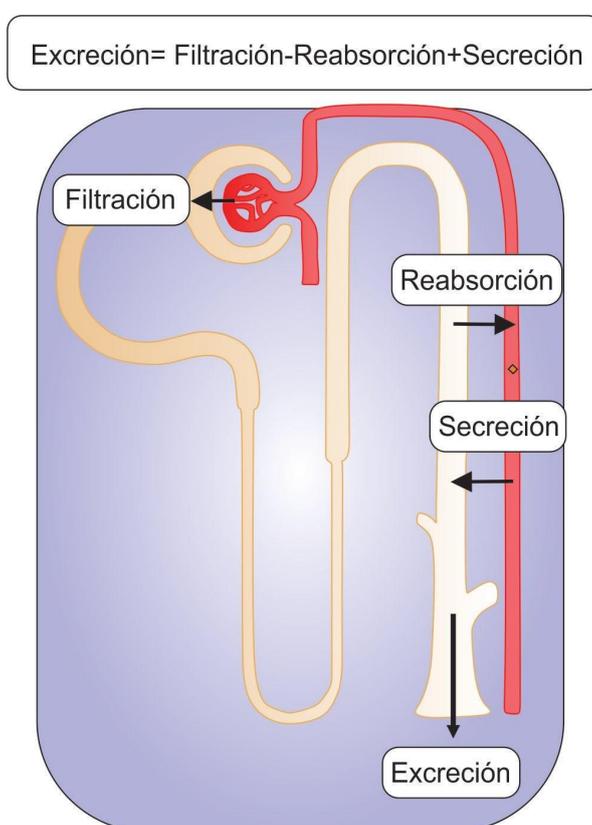
Filtración: pasaje de ciertos componentes del plasma desde capilares glomerulares hacia el espacio de Bowman.

Reabsorción: transporte de sustancias previamente filtradas desde la luz del túbulo hacia la sangre.

Secreción: movimiento de sustancias no filtradas desde la sangre hacia la luz del túbulo.

La excreción es el resultado de estos tres procesos, pudiéndose resumir en la fórmula de la **Figura 11.2**.

Figura 11.2. *Procesos que determinan la excreción de orina*



La filtración es el primer proceso, por el cual el plasma (menos las proteínas) pasan desde los capilares glomerulares al interior de la Cápsula de Bowman, luego a lo largo de los túbulos ocurren la reabsorción y la secreción. La excreción es el resultado de estos 3 procesos.

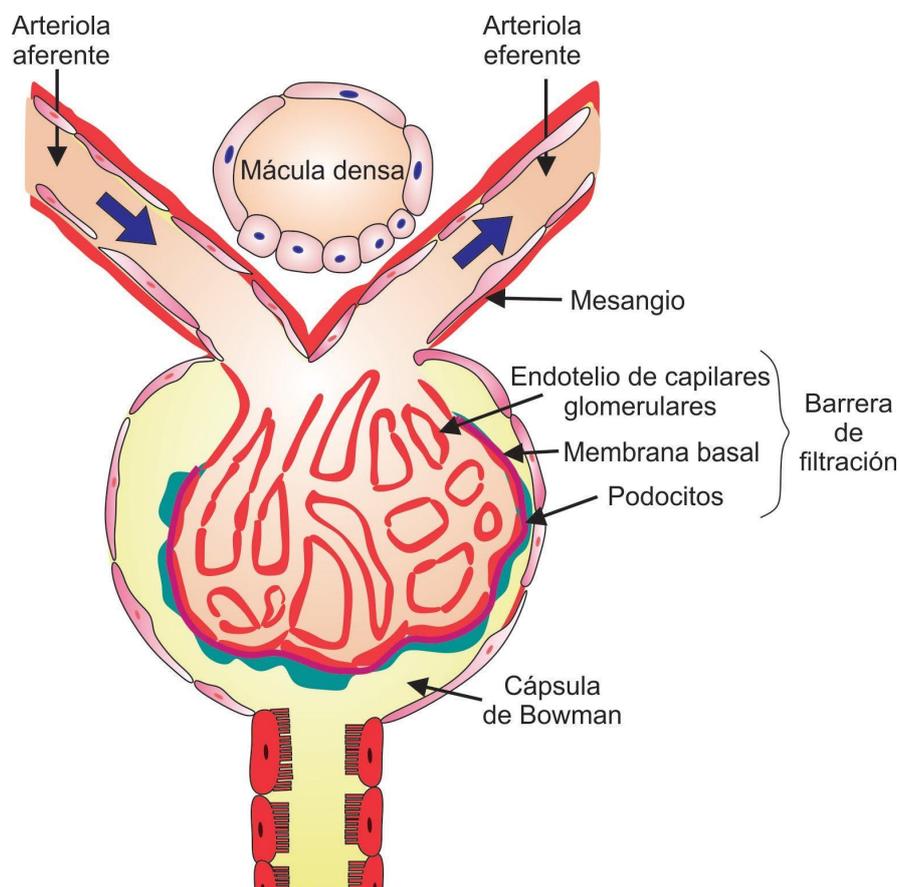
En este apartado abordaremos los aspectos vinculados a la filtración, es decir, aquellos relacionados a la función glomerular.

Para generar el ultrafiltrado plasmático es necesario que el plasma que se encuentra en el capilar atraviese la barrera de filtración (**Figura 11.3**), la cual está formada por tres estructuras

principales: el endotelio del capilar, la membrana basal y el epitelio de la cápsula de Bowman, formada por células conocidas como podocitos. Estas estructuras, que se describen a continuación, van a determinar qué componentes del plasma pasan al espacio de Bowman y cuáles permanecen en el interior del capilar glomerular.

- **Endotelio:** son las células que tapizan internamente a los vasos sanguíneos. En los capilares glomerulares existen grandes espacios entre las células que se denominan fenestraciones. Esta característica particular es necesaria para filtrar grandes cantidades de plasma.
- **Membrana basal:** es el soporte de las células endoteliales. Tiene la particularidad de tener cargas negativas, las cuales repelen e impiden la filtración de las proteínas plasmáticas pequeñas que pudiesen haber atravesado las fenestraciones del endotelio.
- **Podocitos:** son células que recubren externamente a la cápsula y tienen prolongaciones que se denominan pedicelos, entre las cuales se encuentran hendiduras que permiten la filtración.

Figura 11.3. Esquema de la barrera de filtración glomerular



Barrera de filtración compuesta por el endotelio fenestrado capilar, la membrana basal cargada negativamente y las células epiteliales (podocitos). La mácula densa son células del túbulo distal modificadas.

El pasaje de un componente de la sangre a través de la barrera de filtración estará determinado principalmente por su *tamaño* y también por su *carga*. Así, los elementos de gran tamaño, como las células no pasan por los poros de la barrera de filtración (y por eso es un

filtrado del plasma). Con respecto a las proteínas, éstas encontrarán dos impedimentos: algunas no pasarán por tamaño, y las que hayan pasado por ser pequeñas, serán repelidas por la membrana basal cargada negativamente. En resumen, en condiciones fisiológicas se filtran todos los componentes del plasma a excepción de las proteínas.

El riñón filtra alrededor de 180 litros de plasma diarios, para luego reabsorber alrededor de 178 litros, y este volumen de filtrado se alcanza gracias a que el proceso de filtración ocurre varias veces al día. *¿Pero por qué hará esto el riñón? ¿No le convendría filtrar sólo los 3 litros aproximados que finalmente excretamos de orina por día?* Estas cifras tan elevadas de filtrado le permiten tener un control estricto sobre la composición del medio interno y poder actuar en consecuencia para mantener la homeostasis.

El filtrado glomerular está determinado por dos parámetros: el coeficiente de filtración y la presión neta de filtración (PNF). El primero es relativamente constante para cada capilar; siendo un número alto en el caso de los capilares glomerulares (en comparación con los capilares sistémicos) porque, como ya ha sido mencionado, son capilares fenestrados. La presión neta de filtración tiene mayor relevancia fisiológica porque es la que permite regular la tasa de filtración glomerular y está determinada por las conocidas fuerzas de Starling (*que ya han sido mencionadas en la sección de microcirculación del Capítulo 9*).

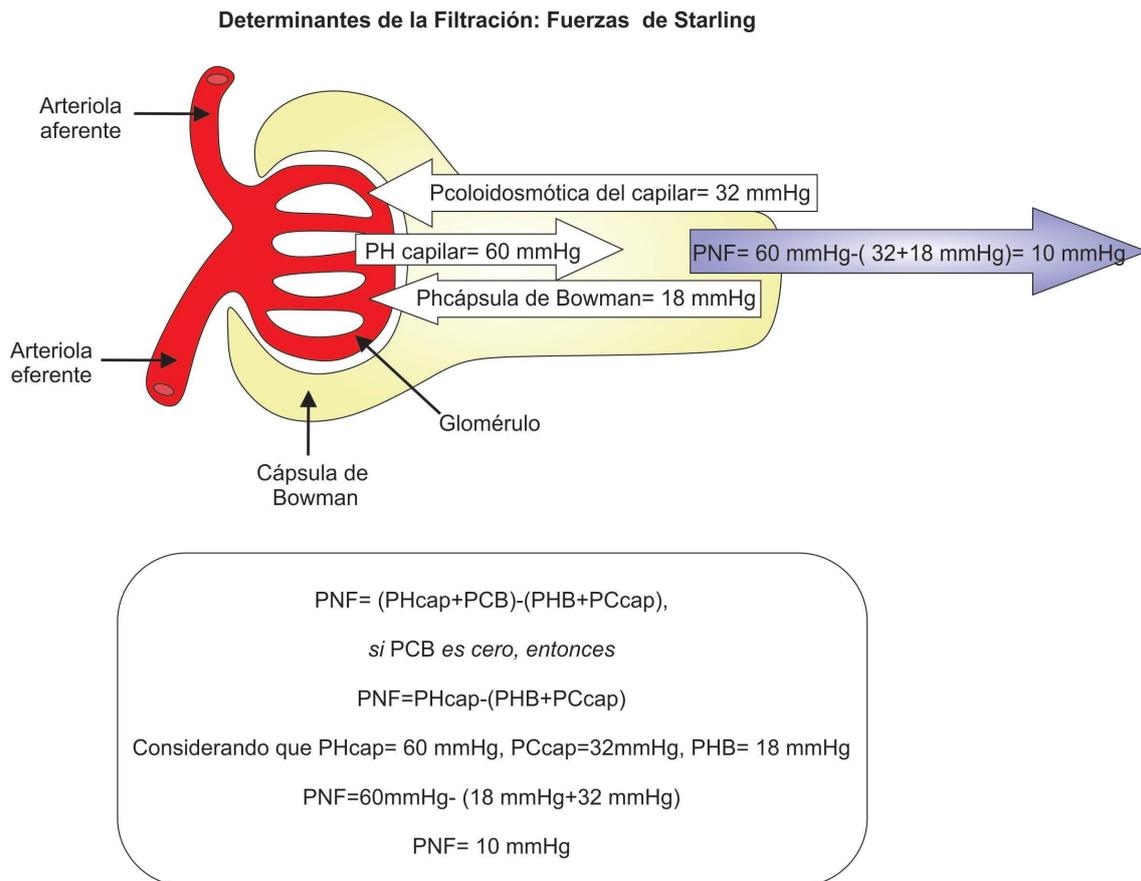
Las fuerzas de Starling son:

- Presión Hidrostática Capilar (PHcap): es la fuerza que ejerce el plasma contra las paredes del capilar.
- Presión Hidrostática Cápsula de Bowman (PCB): es la fuerza que ejerce el líquido contra la pared de la cápsula de Bowman.
- Presión Coloidosmótica Capilar (PCcap): es la fuerza ejercida por las proteínas plasmáticas.
- Presión Coloidosmótica de la cápsula de Bowman (PCB): es la fuerza ejercida por las proteínas en el espacio de Bowman. En condiciones normales es insignificante debido a que las proteínas no se filtran.

Las fuerzas que favorecen la filtración son la presión hidrostática capilar y la presión coloidosmótica en la cápsula de Bowman, sin embargo, ésta última se considera cero por ser insignificante. Las fuerzas que se oponen a la filtración son la presión coloidosmótica plasmática y la presión hidrostática en la cápsula de Bowman.

Por lo tanto, el rol de las *fuerzas de Starling* en el proceso de filtración se podría resumir en una fórmula matemática (**Figura 11.4**):

Figura 11.4. Determinantes de la filtración



PNF: presión neta de filtración, PH_{cap}: presión hidrostática capilar, PCB: presión coloidosmótica de la cápsula de Bowman, PHB: presión hidrostática de la Cápsula de Bowman y PC_{cap}: presión coloidosmótica del capilar.

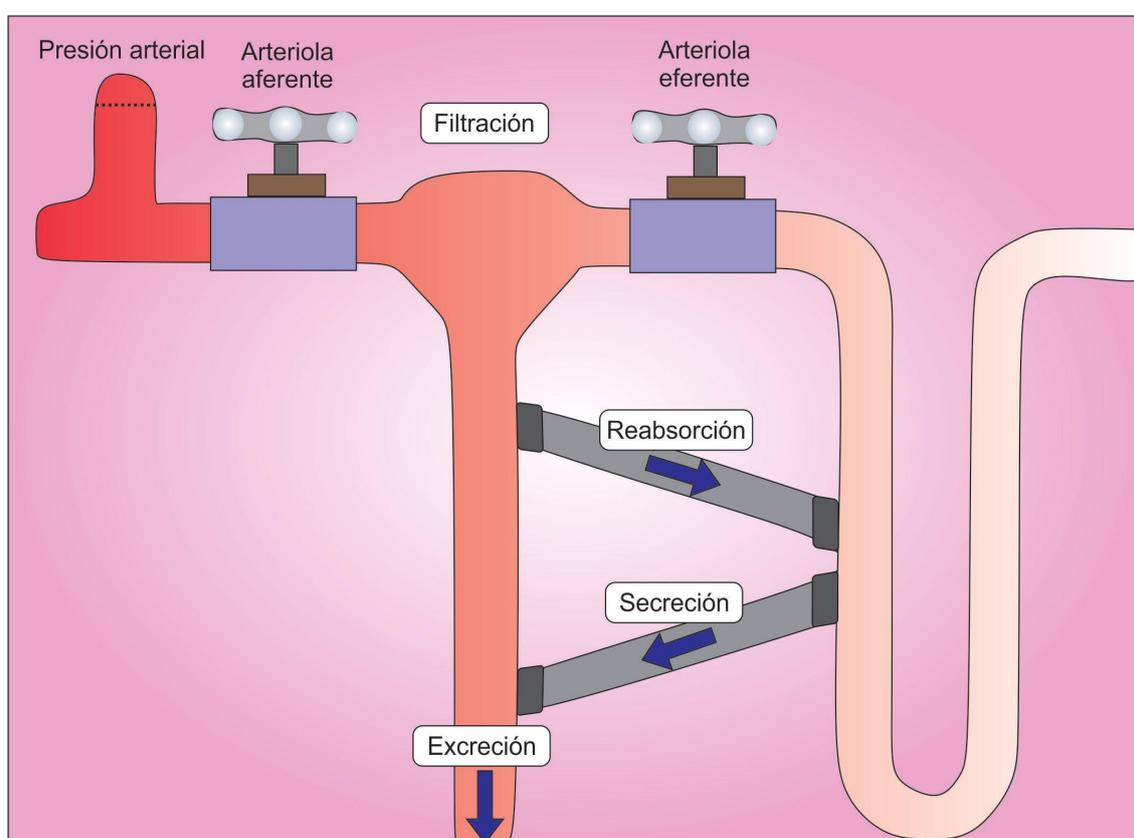
Es importante tener en cuenta que estos valores se presentan en el extremo del capilar glomerular más cercano a la arteriola aferente y que a medida que ocurre la filtración, las proteínas plasmáticas se concentran dentro del capilar, aumentando la presión coloidosmótica del mismo, y generando que en el extremo del capilar glomerular más cercano a la arteriola eferente las fuerzas que se oponen a la filtración se equilibren con aquellas que la favorecen, y la presión neta de filtración termine siendo cero, deteniendo de esta manera el proceso de filtración.

En el individuo normal la tasa de filtrado glomerular (TFG) es regulada por cambios en la presión hidrostática capilar. Esta depende de la presión arterial y del diámetro de las arteriolas aferentes y eferentes. Imaginemos a las arteriolas como dos canillas entre las cuales está el capilar glomerular (**Figura 11.5**): si se abre la canilla proximal (vasodilatación de la arteriola aferente) el flujo hacia el glomérulo será mayor y por lo tanto aumentará la presión hidrostática del capilar, y si se cierra (vasoconstricción de la arteriola aferente) ocurrirá lo contrario. En el caso de la canilla distal al capilar glomerular, si esta se abre (vasodilatación de arteriola eferente) disminuirá la presión hidrostática capilar y si se cierra (vasoconstricción de arteriola eferente) esta aumentará. Por lo tanto, en términos hemodinámicos, el aumento de la resistencia en la arteriola aferente disminuirá la presión hidrostática capilar y en consecuencia

el filtrado glomerular; en el caso de la arteriola eferente, un aumento en la resistencia de la misma provocará un aumento de la presión hidrostática capilar y por lo tanto del filtrado.

Estos cambios hemodinámicos se producen de forma complementaria según la situación y están sujetos a regulación neuroendocrina. Algunas de las sustancias involucradas en esta regulación son las prostaglandinas y el óxido nítrico (ON) que actúan como vasodilatadores de la arteriola aferente. En el caso de las prostaglandinas es importante mencionar que cuando se inhibe su producción por la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, se ve alterada la filtración y función renal. En contraposición, la Angiotensina II (Ang II), que forma parte como veremos más adelante del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es un potente agente vasoconstrictor que actúa sobre ambas arteriolas.

Figura 11.5. Esquema del funcionamiento de la arteriola aferente y eferente



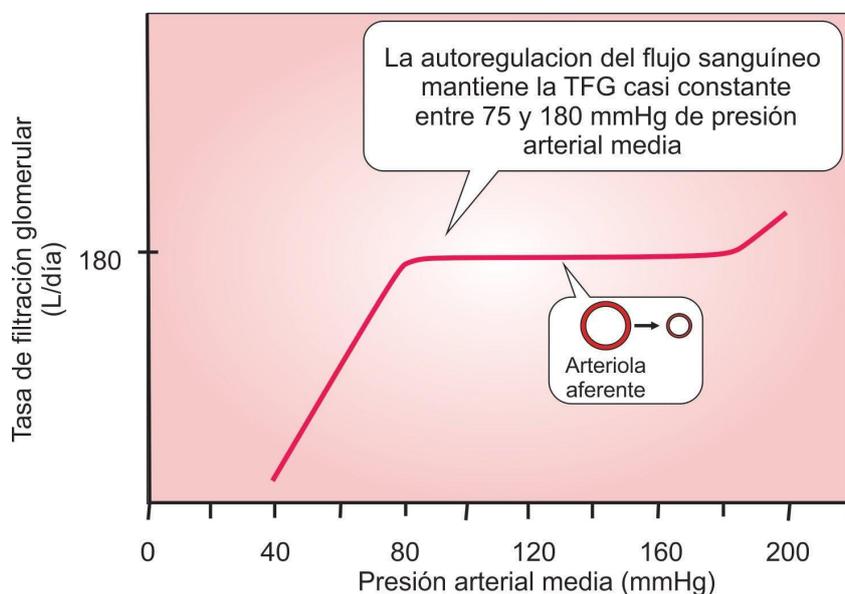
La presión de filtración dependerá de la apertura o cierre de las "canillas", que se llevan a cabo por vasodilatación y vasoconstricción de las arteriolas, respectivamente. A lo filtrado luego se le sumará la secreción y se le restará la reabsorción que ocurre a los largo de los túbulos. Las flechas azules indican el sentido de avance del líquido tubular.

Autorregulación del filtrado glomerular

Tan importante es la función renal, que existe un mecanismo intrínseco del riñón que lo protege ante cambios de la presión arterial. Si la presión arterial es muy alta podría dañar a los frágiles capilares glomerulares, mientras que si ésta es muy baja se podría comprometer la

capacidad de filtración del riñón, y por lo tanto su función. El riñón puede reaccionar ante aumentos o caídas de la misma, manteniendo relativamente constante la tasa de filtrado glomerular. Este mecanismo de protección sólo es posible en un rango de valores de presión arterial que va de 75 a 180 mmHg (**Figura 11.6**).

Figura 11.6. Autorregulación del filtrado glomerular en función de la presión arterial

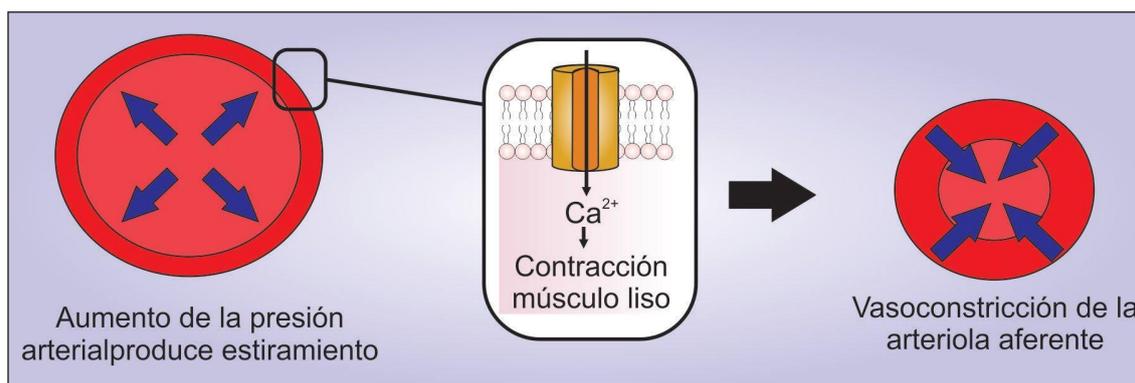


En la primera parte de la curva la relación entre la presión arterial y la filtración es lineal (a medida que aumenta la presión arterial, aumenta la filtración), pero entre valores de 75 a 180 mmHg de presión arterial, el filtrado se mantiene constante (meseta de la curva) gracias a la vasoconstricción de la arteriola aferente. Aumentos mayores a 180 mmHg de la presión arterial superan este mecanismo.

A continuación y en la **Figura 11.7** se describen y esquematizan los principales mecanismos conocidos hasta el momento que regulan el flujo sanguíneo renal y en consecuencia el filtrado glomerular ante cambios de la presión arterial.

- **La respuesta miógena.** Existen canales de calcio activados por estiramiento en la pared de la arteriola aferente. Estos responden ante un aumento de la presión arterial (que estira la pared de la arteriola) y genera la apertura de los canales de calcio ubicados en las células musculares lisas de la arteriola, determinando su vasoconstricción.

- **La respuesta túbulo-glomerular.** Esta respuesta es mediada por la mácula densa y el aparato yuxtaglomerular (estructuras especializadas de la nefrona). Ante caídas de la presión arterial, el filtrado glomerular disminuye y genera llegada de líquido al túbulo distal con menor concentración de cloruro de sodio (NaCl). La mácula densa censa este cambio y activa a las células del aparato yuxtaglomerular que liberan renina, la cual conduce a la producción de Ang II (según mecanismo más abajo descripto) y la vasoconstricción de la arteriola eferente. El resultado será el aumento de la filtración glomerular.

Figura 11.7. Mecanismo local de autorregulación del filtrado glomerular

El aumento de la presión arterial genera estiramiento y consecuente activación de canales de calcio voltaje-dependientes. La entrada de calcio produce vasoconstricción.

Es importante diferenciar este mecanismo **local** de la activación sistémica del SRAA, que en conjunto con el sistema nervioso simpático, se activan ante situaciones de disminución de la presión arterial o disminución del volumen del líquido extracelular (ver *Capítulos 9 y 22*), generando como respuesta la vasoconstricción de la arteriola aferente, y la consecuente disminución del filtrado glomerular, y la vasoconstricción periférica, aumentando la resistencia periférica, y por tanto la presión arterial sistémica y la reabsorción de NaCl con agua, recuperando volumen de líquido.

Función tubular

Una vez que llega el ultrafiltrado al espacio de Bowman este continuará por el sistema de túbulos y sufrirá modificaciones (a través de los mecanismos de reabsorción y secreción) que darán como resultado la composición final de la orina.

Túbulo contorneado proximal: reabsorción constitutiva

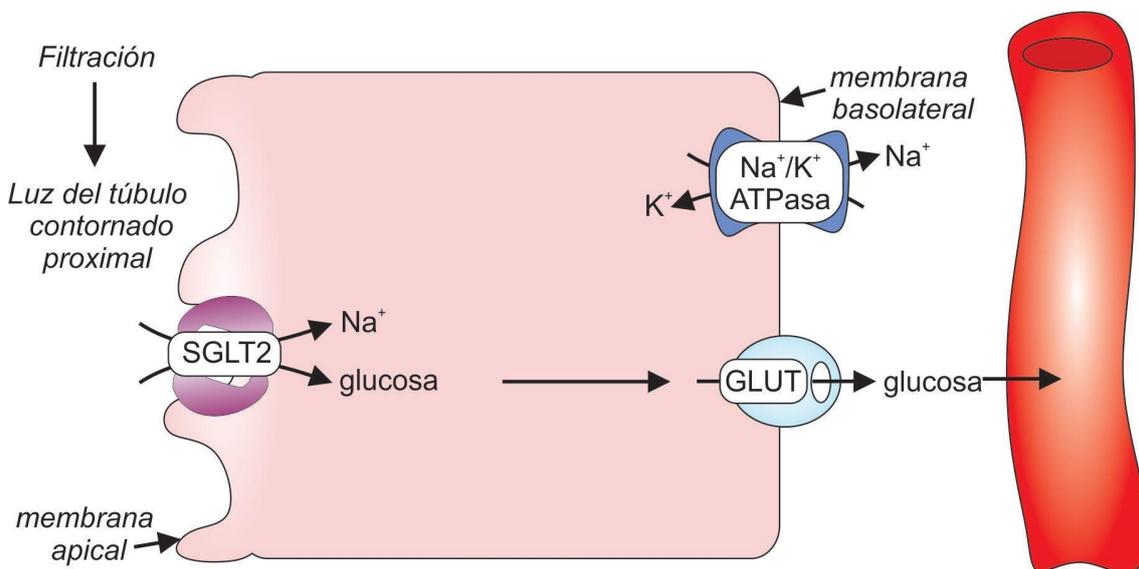
La primera porción del sistema de túbulos que encontrará el ultrafiltrado será el túbulo contorneado proximal (TCP). Las células de este segmento tienen plegamientos en su membrana apical (ribete en cepillo) que sirven para aumentar la superficie de intercambio y abundantes transportadores y mitocondrias relacionados con su función principal que es la reabsorción de NaCl y agua, así como de biomoléculas que se filtraron y se deben recuperar, como la glucosa y los aminoácidos. Es importante resaltar que más del 75% de la reabsorción de NaCl, K⁺, otros iones, agua y de glucosa ocurre en el TCP, siendo este un *mecanismo constitutivo*, es decir sin necesidad de ser regulado según necesidades del organismo.

Las principales modificaciones que sufre el líquido intratubular a este nivel son:

Reabsorción de NaCl (principal soluto del líquido extracelular) y agua. En el TCP se recupera la mayor parte de la carga filtrada de estos componentes.

Reabsorción de glucosa. A pesar de que la glucosa se filtra libremente, esta no aparece en la orina. Esto es así dado que se recupera en su totalidad a este nivel. El mecanismo mediante el cual se reabsorbe la glucosa implica una serie de pasos (**Figura 11.8**). El primer paso es el ingreso de la glucosa desde la luz tubular hacia el interior de la célula por el borde apical, mediante un mecanismo de transporte activo secundario. Gracias al gradiente electroquímico de sodio generado por la bomba sodio/potasio, la glucosa puede ingresar a la célula mediante un transportador que utiliza esta energía para transportar glucosa hacia el interior de la misma. Este transportador se denomina SGLT2 y está ubicado en la membrana apical de la célula. Desde el interior de la célula, la glucosa pasa a la sangre mediante difusión facilitada a través de los transportadores de glucosa GLUT2 por difusión facilitada. Todo este proceso tiene una capacidad máxima, que al ser superada provocará que la glucosa no se reabsorba completamente y aparezca en orina, lo que se denomina glucosuria.

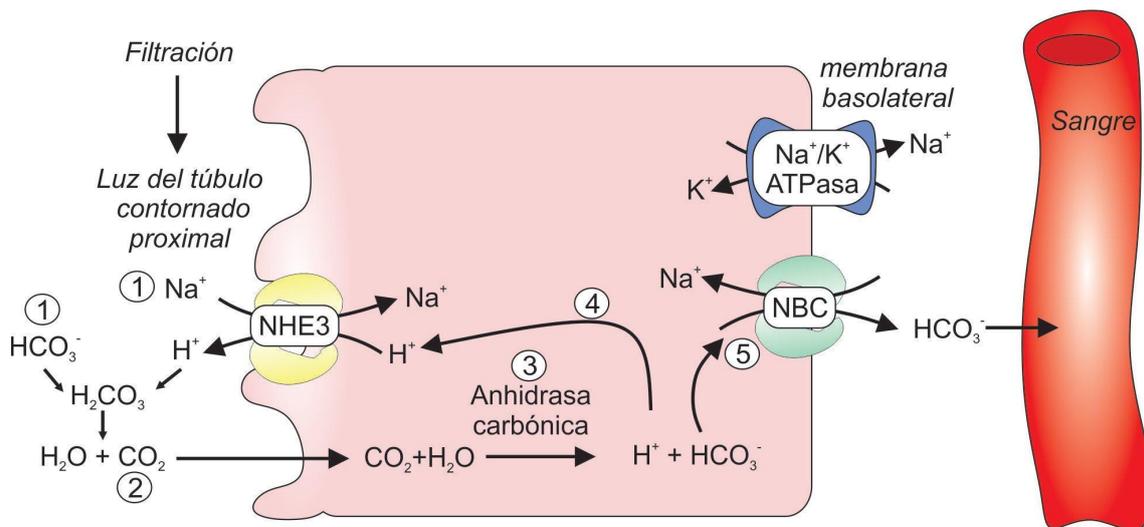
Figura 11.8. Reabsorción de glucosa en el TCP



Esquema de la célula del TCP para explicar la reabsorción de glucosa: SGLT2: cotrasportador Na^+ /glucosa, el cual utiliza el gradiente para la entrada de Na^+ generado por la Na^+/K^+ ATPasa ubicada en la membrana basolateral. Una vez que la glucosa entra a la célula, sale hacia el intersticio por el GLUT (transportador de glucosa)

Reabsorción de HCO_3^- y secreción de H^+ . El bicarbonato que se encuentra en la luz tubular se une a los protones (H^+) para formar dióxido de carbono y agua. El CO_2 atraviesa la membrana, ingresa a la célula y por la acción de la anhidrasa carbónica forma H^+ y HCO_3^- . El H^+ vuelve a la luz del túbulo por contratransporte con Na^+ y el bicarbonato retorna a la sangre. Este proceso tiene como resultado la reabsorción del HCO_3^- que se había filtrado (y por eso también se lo denomina reabsorción aparente, no “se gana” bicarbonato nuevo), lo cual es particularmente importante en la regulación renal del equilibrio ácido-base (**Figura 11.9**).

Figura 11.9. Reabsorción del bicarbonato en el TCP



Pasos en donde se esquematiza la reabsorción de HCO_3^- en el TCP: El HCO_3^- filtrado se une con el (1), y pasa al interior celular por difusión simple como CO_2 (2), el cual por acción de la anhidrasa carbónica se transforma nuevamente en H^+ y HCO_3^- (3). El H^+ vuelve a la luz tubular por el intercambiador Na^+/H^+ (NHE3) (4) y el HCO_3^- pasa al intersticio a través del cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBC) (5).

Otras modificaciones que ocurren a este nivel incluyen la secreción de algunos fármacos o toxinas y secreción de algunos compuestos orgánicos.

Asa de Henle: concentración y dilución de la orina

La siguiente porción del sistema de túbulos será el asa de Henle. Esta tiene dos ramas, la descendente y la ascendente. En la primera se reabsorbe agua y es impermeable a los solutos. Por el contrario, la segunda es impermeable al agua y tiene una función principal que es reabsorber solutos. Esto último es posible gracias a la presencia de un transportador de membrana denominado $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$, que reabsorbe estos iones usando la energía del gradiente electroquímico de sodio. En este segmento también se reabsorben otros solutos como Mg^{2+} y Ca^{2+} .

Esta particularidad relacionada a las diferentes permeabilidades de las ramas del Asa de Henle le permite generar un intersticio medular hiperosmótico a través del mecanismo denominado *multiplicador por contracorriente*, que consiste en la reabsorción de solutos en la rama ascendente a medida que el líquido va transcurriendo. Este proceso de generar un intersticio hiperosmótico es un requisito fundamental para la acción de la hormona antidiurética, la cual, como se verá en el *Capítulo 22*, permite la reabsorción de agua libre de solutos, concentrando de esta manera la orina y disminuyendo la osmolaridad del líquido extracelular.

Túbulo contorneado distal y colector: reabsorción regulada

El contenido luminal sigue su camino y alcanza el túbulo distal. La parte inicial de este segmento reabsorbe una pequeña parte del NaCl filtrado y además contiene a la mácula

densa, que es una estructura especializada que interviene de la regulación de la presión arterial y la autorregulación del filtrado glomerular (*ver previamente en este capítulo*). Por otra parte, la porción final de este segmento actúa en conjunto con el conducto colector cortical. Ambos contienen dos tipos de células: las células principales que se encargan de reabsorber sodio y secretar potasio, y las células intercaladas que secretan activamente protones y reabsorben bicarbonato y potasio. En determinadas circunstancias se producirá una reabsorción extra de agua a este nivel, que depende de la presencia de hormona antidiurética (ADH) (*ver capítulo 22 de equilibrio hidrosalino*).

Por último, se encuentra el conducto colector medular que tiene como principales funciones la secreción activa de protones y la reabsorción de agua y urea dependiente de ADH. Este segmento es imprescindible para el riñón en lo que respecta a su capacidad de concentrar la orina en mayor o menor medida.

Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) sistémico se encarga de controlar la homeostasis del volumen del líquido extracelular (que depende de la cantidad de NaCl) y también de regular la presión arterial (**Figura 11.10**).

Ante una caída del volumen del líquido extracelular y por ende de la presión arterial, este sistema se activará con el objetivo de restaurar los valores de presión arterial a su estado previo. Esta alteración será censada en tres sitios: barorreceptores sistémicos (que activarán al sistema nervioso simpático), mácula densa (que detecta las concentraciones de NaCl en el túbulo contorneado distal) y barorreceptor en la arteriola aferente (que detecta el estiramiento de la pared del vaso frente a los cambios de presión arterial) los cuales estimularán a las células del aparato yuxtaglomerular para que libere renina.

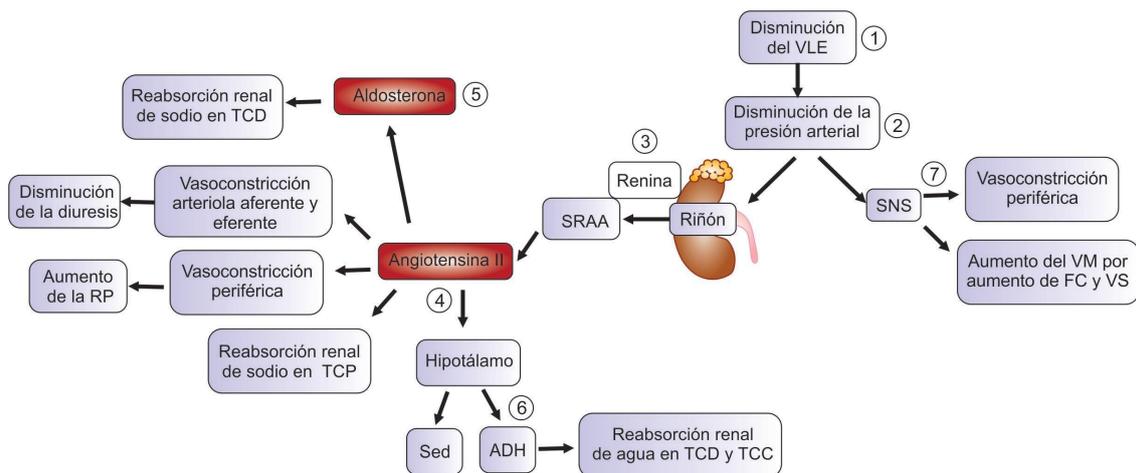
La renina es una enzima que cuando se libera a la sangre escinde a una proteína plasmática denominada angiotensinógeno, formando angiotensina I. Esta última es inactiva, por lo tanto necesita ser modificada por la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) para dar lugar a angiotensina II. Esta hormona es sumamente importante para este sistema ya que actúa a través de múltiples rutas:

- Estimula a la corteza suprarrenal favoreciendo la liberación de aldosterona, que actuará sobre el riñón estimulando la reabsorción de NaCl y agua y la secreción de K^+ y H^+ .
- A nivel del TCP, estimula directamente la reabsorción de NaCl y agua.
- En el hipotálamo estimula la sensación de sed y la liberación de ADH por la neurohipófisis.
- En la vasculatura sistémica: es un potente vasoconstrictor, que actuará a nivel de las arteriolas renales y sistémicas. En el riñón, la contracción de ambas arteriolas: inicialmente de la eferente, lo que generará un aumento en la filtración y una disminución de la presión hidrostática en los capilares peritubulares, lo que favorecerá la reabsorción de sodio y agua; y cuando las concentraciones de Ang II sean altas se generará la contracción de la arteriola

aferente, disminuyendo el filtrado glomerular. Por otro lado, en las arteriolas sistémicas provocará una disminución de su calibre, lo que tendrá como resultado un aumento de la resistencia periférica total (RPT) y consecuentemente de la presión arterial.

En definitiva, todos estos procesos tienen como objetivo reabsorber NaCl y agua (para restablecer el volumen del líquido extracelular) y vasoconstricción sistémica (para aumentar la RPT), lo que tendrá como resultado el aumento de la presión arterial.

Figura 11.10. Efectos principales del SRAA y SNS ante la caída del volumen del LEC y de la PA



Pasos en los que se enumeran los estímulos (disminución del VLE: volumen del líquido extracelular (1) y de la presión arterial (2)) y sus respuestas: estimulación de la producción de renina (3) y consecuente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La angiotensina II actúa a nivel hipotalámico, estimulando la sed y la producción de hormona antidiurética (ADH) (6) y la síntesis de aldosterona (5). Además, se activa el sistema nervioso simpático (SNS). VM: Volumen minuto, VS: volumen sistólico, FC: frecuencia cardíaca, RP: resistencia periférica, TCP: túbulo contorneado proximal, TCD: túbulo contorneado distal, TCC: túbulo colector.

Determinación Clínica de la Función Renal

La función renal está determinada por el filtrado glomerular. Para estimarlo se utiliza el *clearance* de creatinina (también llamado aclaramiento), que es el volumen de plasma que queda libre de esta sustancia al pasar por el riñón por unidad de tiempo.

Este índice se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$ClCr = [Cr]u \times Vu / [Cr]p$$

ClCr: clearance de creatinina
 [Cr]u: concentración urinaria de creatinina
 Vu: flujo urinario
 [Cr]p: concentración plasmática de creatinina

El valor normal del ClCr es de 125 mL/min. La ecuación anterior refleja que a medida que disminuye este parámetro (equivalente al filtrado glomerular) aumenta la concentración plasmática de creatinina. Por otro lado, a medida que aumenta el clearance de creatinina, disminuye la concentración plasmática de esta sustancia y aumenta su excreción por la orina.

Se utiliza el clearance de creatinina para medir el filtrado glomerular porque esta es una sustancia que se filtra libremente por los capilares glomerulares, no se secreta ni reabsorbe y tampoco se sintetiza en el riñón, y por lo tanto su eliminación por la orina es un parámetro de la función renal.

Tener en cuenta que se puede calcular el aclaramiento de cualquier sustancia que se elimina por riñón a pesar de que no sean utilizadas para medir la función renal. Para comprender mejor lo anterior podemos comparar el aclaramiento de una sustancia que se filtra y se reabsorbe con el de la creatinina (que solo se filtra). Podemos observar que en el primer caso el aclaramiento es menor porque la eliminación de esta sustancia del plasma no depende solo del proceso de filtración glomerular, sino que también depende del proceso de reabsorción (esta sustancia luego de haberse filtrado, vuelve parcialmente a la circulación), y por lo tanto no sirve como parámetro de filtración glomerular. Siguiendo el mismo razonamiento, en condiciones normales el aclaramiento plasmático de la glucosa será cero, porque toda la glucosa filtrada se reabsorbe.

El estudiante puede acceder a videos realizados por docentes de la Cátedra de Fisiología *Agustina Silvestri* y *Daiana Tammone* en los siguientes links <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128651> y <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/12863>, respectivamente.

Referencias

Boron,W and Boulpaep,E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.

Cingolani, H. E., Houssay, A. A. (2014). *Fisiología Humana de Houssay*. Argentina: Ateneo.

CAPÍTULO 12

Sistema digestivo

Carla Belén Ballesteros, María de los Angeles Rose Cash Rasch, Dahiana Gisell Paoletti y Eugenio Viviani Rossi

Introducción

De manera muy simplificada, podemos pensar al aparato digestivo como un conducto largo, que comienza en la boca y termina en el ano; por el cual el organismo ingresa los alimentos que luego utilizará como fuente de energía para su funcionamiento (**Figura 12.1**). A medida que las contracciones de la pared del tubo digestivo permiten la mezcla y el avance del contenido, las glándulas anexas como el páncreas, las glándulas salivales y el hígado; vuelcan en la luz de este conducto su contenido, que permitirá la digestión enzimática del alimento para su posterior absorción a través de la mucosa intestinal.

Figura 12.1. Componentes principales del sistema digestivo



La figura muestra esquemáticamente los componentes del aparato digestivo.

La función principal del sistema digestivo consiste en transformar las macromoléculas de los alimentos (hidratos de carbono, grasas y proteínas) en micromoléculas, posibilitando así su absorción junto con los oligoelementos, vitaminas, agua y electrolitos; y su posterior metabolización y empleo por las células del organismo.

El sistema digestivo también media la excreción de sustancias de desecho como bilirrubina, colesterol, sulfatos, restos de fármacos y algunas hormonas.

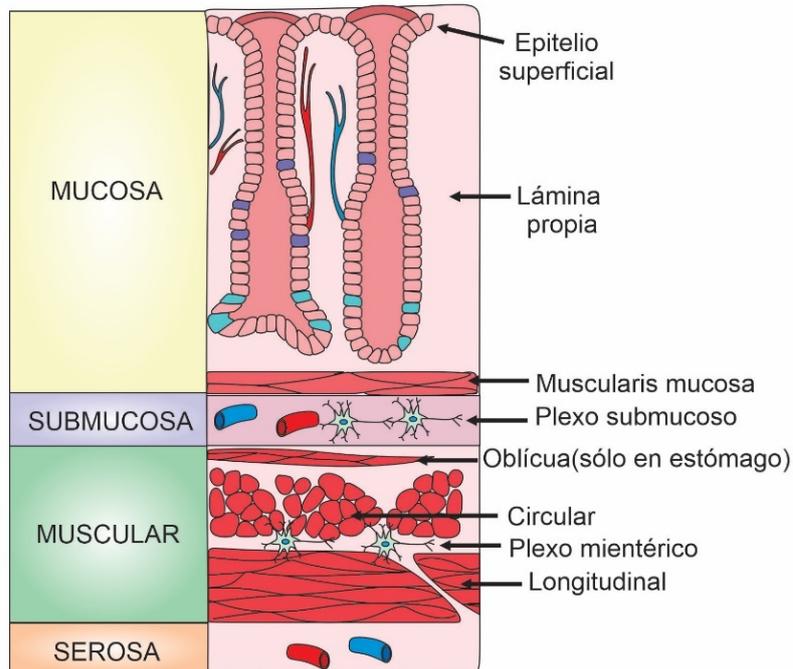
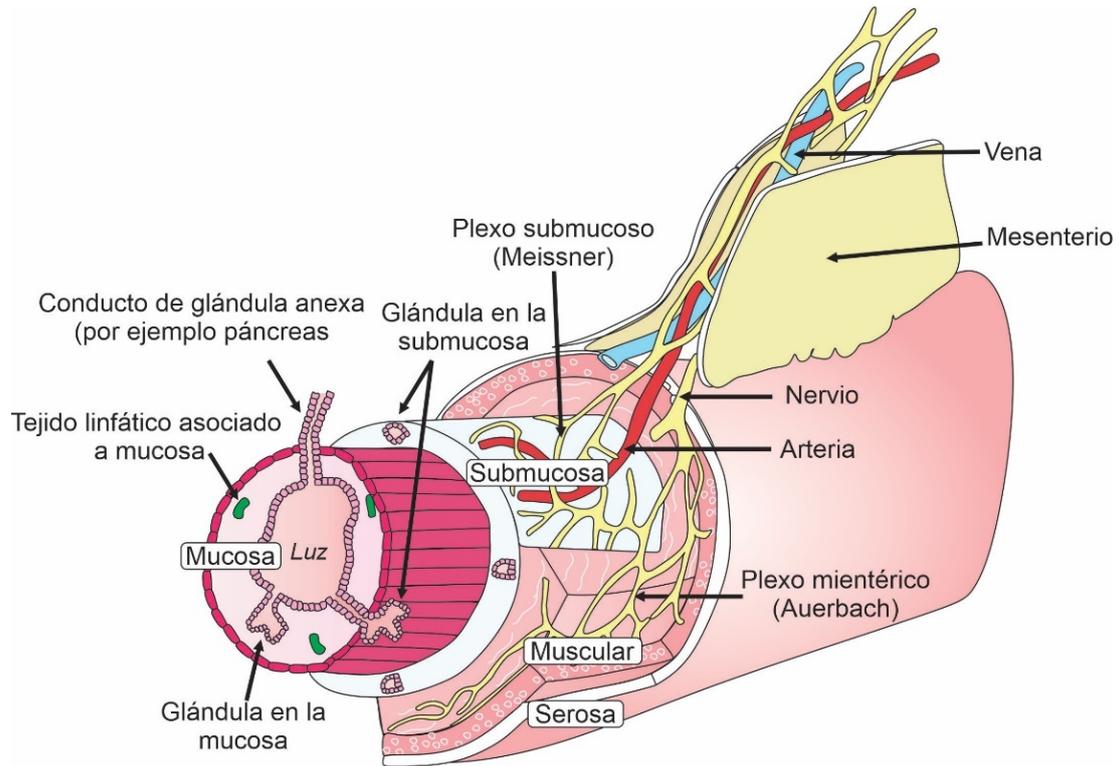
Por otro lado, en la actualidad existe robusta evidencia científica que demuestra la importancia del aparato digestivo como secretor de hormonas a nivel local y sistémico, regulando de esta forma el apetito, el vaciamiento gastrointestinal, la secreción de insulina y el metabolismo en general; así como también el rol de sistema inmune asociado a la mucosa gastrointestinal y la importancia de la microbiota (*ver más adelante*).

Volviendo a su función principal, es necesario saber que, para llevarla a cabo el aparato digestivo cuenta con cuatro mecanismos básicos: motilidad, secreción, digestión y absorción.

¿Cómo está compuesta la pared del tubo digestivo?

El tubo digestivo, posee una estructura histológica general, que se adapta en cada órgano según a sus funciones específicas. En la **Figura 12.2** se muestra una vista general de la composición histológica del tubo digestivo. En ella se puede observar las cuatro capas concéntricas que la conforman, que desde la luz son: *mucosa*, *submucosa*, *muscular* y *serosa*. La *mucosa* está formada por un epitelio y un corion, separados entre sí por una membrana basal; y presenta glándulas que vierten su contenido hacia la luz. El epitelio adopta diversas particularidades en función de la zona del tubo digestivo (evidentemente no tendrá el mismo tipo de epitelio el esófago que el intestino delgado, en el cual la presencia de microvellosidades y vellosidades apicales en la membrana celular, al igual que la existencia de pliegues luminales; aumenta notablemente la capacidad absorptiva en esta última región. La *submucosa* sirve de sustento a la mucosa y se disponen en ella vasos sanguíneos, capilares y fibras nerviosas del *plexo de Meissner*, quien regula principalmente las secreciones de las glándulas de la mucosa. La capa *muscular* está conformada por fibras de músculo liso dispuestas en una capa interna circular y otra externa longitudinal, situándose entre ellas el *plexo de Auerbach*. También existen diferencias respecto a este componente parietal en distintos sectores de tubo, por ejemplo, en el estómago se encuentra una capa adicional de músculo oblicuo, necesario para las enérgicas contracciones gástricas. La contracción del músculo liso es fundamental en los procesos motrices, que como veremos permite la mezcla y el avance del contenido del tubo digestivo. Finalmente, la *serosa*, que está ausente en la porción superior del esófago y en el recto (la capa externa de éste es la adventicia); permite la motilidad visceral sincrónica por tratarse de la hoja interna del peritoneo que se refleja sobre las vísceras.

Figura 12.2. Estructura general histológica del tubo digestivo



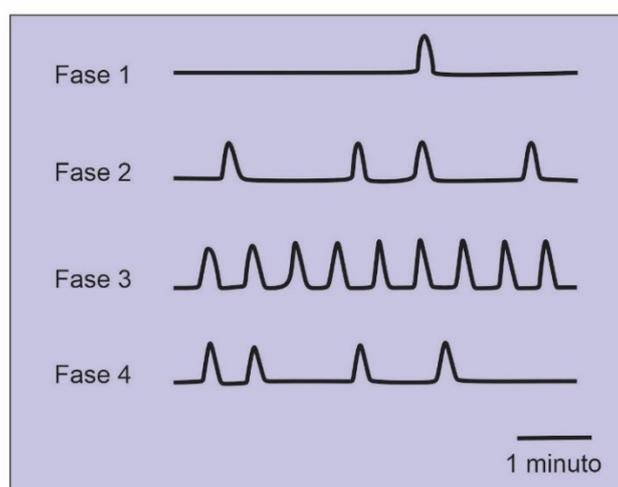
Las cuatro capas básicas de la pared del tubo digestivo. De arriba (lado luminal) hacia abajo (lado basal) se encuentran la mucosa, submucosa, muscular y serosa. A lo largo de la pared se dispone los plexos nerviosos de la submucosa y de la capa muscular.

Motilidad. ¿Qué movimientos se producen a lo largo del tubo digestivo?

Los movimientos digestivos se pueden clasificar en aquellos que ocurren en el *período interdigestivo* (ayuno) y en el *período postprandial*. Durante el primero ocurre un tipo de contrac-

ción que comienza en el estómago y finaliza en el intestino, y que tiene como propósito barrer con restos de alimentos que hayan quedado en la luz. Estas contracciones, que se conocen como *complejo migratorio motor* (CMM); se extienden desde el antro hasta el ángulo ileocecal y duran aproximadamente 90 minutos. Este CMM (**Figura 12.3**) consta de 4 fases cíclicas. La fase 1 o de *quiescencia* ocupa entre 40-60% del CMM, y durante la misma no existe actividad motora y hay mínima secreción; la fase 2 o *polifásica* ocupa 20- 30% del modelo y en ella se registra un aumento de la actividad motora; la fase 3 ocupa el 5-10% del CMM y también es conocida como *frente de actividad* debido a que durante ella se desarrolla la máxima actividad motora y de coordinación antro-píloro-duodenal, lo que permite la evacuación. Por último, la fase 4 o *inconstante* representa menos del 0-5% del modelo y en el transcurso de la misma, la actividad motora va en descenso.

Figura 12.3. Complejo migratorio motor



Fases del complejo migratorio motor. Los picos representan las contracciones, y reflejan claramente que la fase 3 es la fase de máxima actividad.

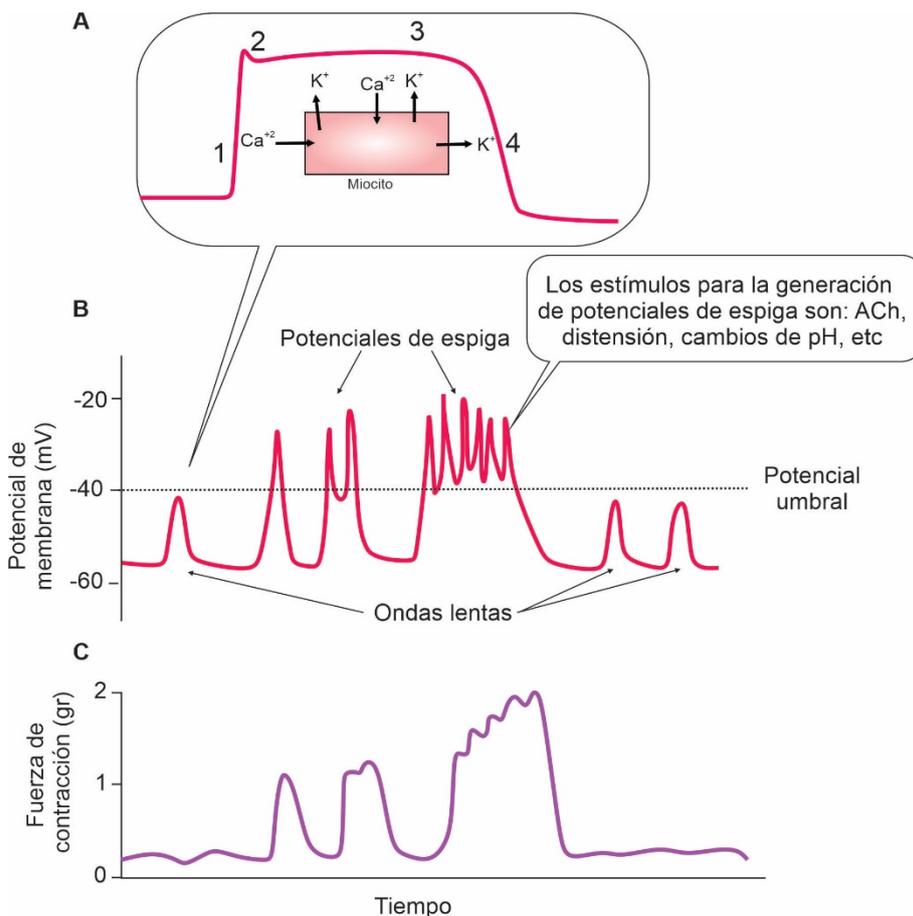
En el curso del período postprandial tienen lugar, fundamentalmente, dos tipos de movimiento: de *mezcla* o *segmentación* y de *propulsión* o *peristaltismo*. Los objetivos de estos movimientos son: transformar físicamente los alimentos (digestión mecánica), mezclar el contenido luminal con las enzimas digestivas, regular el tiempo de contacto de los elementos en las vías de digestión, coordinar la propulsión del contenido a través de los diferentes sectores del aparato digestivo, permitir la limpieza de restos de alimentos, sustancias no digeribles, secreciones, bacterias, etc.; y excretar al exterior las sustancias y elementos no absorbidos. Los movimientos de mezcla segmentan el contenido luminal (como si constriñera en varios sitios al azar el contenido de una manguera) favoreciendo el contacto de diversas sustancias entre sí y con las enzimas digestivas; mientras que en los de propulsión, la contracción del músculo longitudinal y circular producen la progresión sucesiva de dicho contenido por las diferentes partes del tubo digestivo siguiendo un sentido céfalo-caudal.

Ondas lentas, potenciales espiga y generación de fuerza

Un aspecto importante a resaltar sobre la actividad eléctrica del músculo liso presente en la pared del tubo digestivo, es la presencia de las *ondas lentas*. Las ondas lentas son oscilaciones del potencial de membrana en reposo (PMR) de las células musculares lisas que no superan el valor umbral. La frecuencia de estas variaciones del PMR es característica según el lugar del tubo digestivo: alrededor de 3 ondas por minuto en el estómago, de 6 a 12 a medida que descendemos por el intestino y nuevamente menos de 6 en el recto. Estas ondas lentas se originan gracias a las *células marcapasos* insertas en la pared del tubo llamadas *células de Cajal*...sí, células automáticas semejantes a las del sistema cardionector (ver *Capítulo 9*).

Cuando por algún estímulo, como la innervación parasimpática, la onda lenta supera el umbral, se genera un potencial de acción o, como se denomina específicamente en el tubo digestivo, un *potencial espiga*. Es fundamental aclarar que solo en esta situación se genera la fuerza muscular que posibilita la contracción fásica del músculo liso (**Figura 12.4**), predominante durante la segmentación y la propulsión; por el contrario, si no se supera el umbral, solo existirá una contracción de tipo tónica, evidente sobre todo en las fibras que conforman los esfínteres.

Figura 12.4. Ondas lentas, potenciales espiga y fuerza muscular



A: ampliación de una onda lenta con las diferentes fases (1 a 4) y las corrientes iónicas entrantes (flechas hacia el interior del rectángulo) y salientes (flechas hacia el exterior del rectángulo). B: registros de cambios eléctricos (panel superior) y generación de fuerza de contracción (panel inferior). Las ondas lentas son potenciales electrotónicos, que al superar el umbral generan potenciales de acción. Sólo al producirse potenciales de acción se generará fuerza de contracción.

Secreción y digestión ¿Cómo ocurre el proceso de hacer los alimentos más pequeños para poder absorberlos?

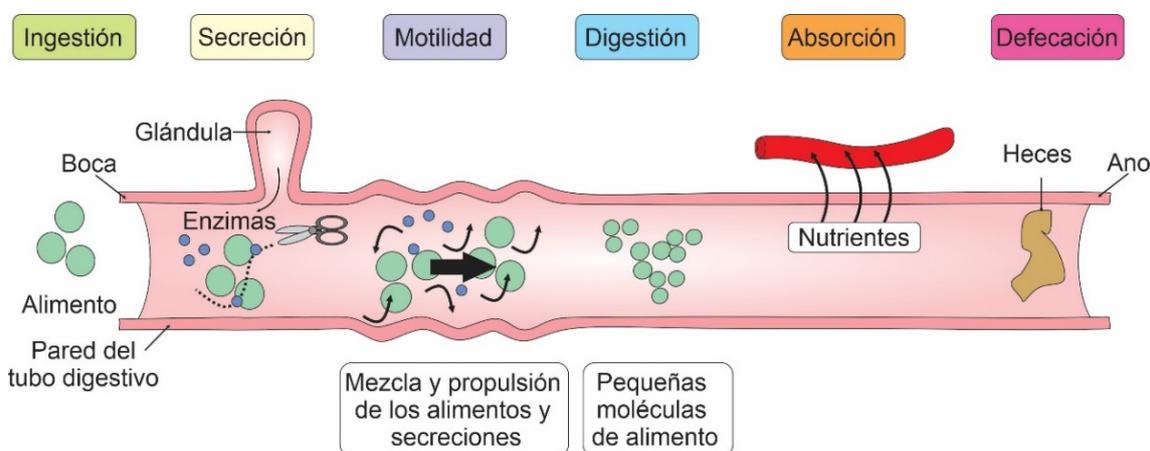
Se denomina *digestión* al proceso de transformación de macromoléculas en micromoléculas para su posterior absorción. En el caso de las proteínas, los carbohidratos y las grasas; sus etapas son esencialmente similares: los nutrientes sólidos son primero triturados y los compuestos resultantes se hidrolizan luego en partículas más pequeñas, de menor peso molecular y más hidrosoluble. Este proceso se lleva a cabo en un medio acuoso por dos tipos de mecanismos: físicos, mediante la fragmentación del alimento facilitando la creación de una interfase adecuada para que actúen las enzimas; y químicos, mediante la degradación de los compuestos por acción enzimática. Los compuestos y las enzimas necesarias para la digestión son secretadas por las glándulas situadas a lo largo de la mucosa de la pared del tubo digestivo o por las glándulas anexas (*ver más adelante*).

Absorción. Una vez digeridos, ¿cómo pasan los nutrientes al torrente sanguíneo?

Por definición, en término *absorción* alude al pasaje de los diferentes constituyentes de la dieta desde la luz intestinal hacia el medio interno.

La actividad de absorción adecuada requiere la concurrencia de los procesos antes mencionados: secreción, digestión y motilidad. En la **Figura 12.5** se representa la integración entre ellos.

Figura 12.5. Funciones del sistema digestivo



Tras la ingesta de un alimento se inicia la secreción de enzimas que, junto con los movimientos de mezcla, permitirán su digestión. El alimento irá avanzando mediante movimientos de propulsión y se absorberán los nutrientes necesarios, mientras que los sobrantes y desechos se excretarán a través de las heces. La tijera representa la digestión enzimática, la flecha gruesa el sentido de avance del contenido luminal y las flechas finas el pasaje de nutrientes hacia la luz vascular

Durante el proceso de secreción se liberan hacia el lumen agua, electrolitos y enzimas que, en un medio químico dado, favorecen la degradación de los alimentos. Mediante la acción de la motilidad, la transformación de los nutrientes se precipita y se condiciona la movilización de los contenidos luminales a través de las sucesivas zonas del tubo digestivo. La absorción de los nutrientes solo es posible cuando se alcanzan condiciones de isoosmolaridad, pH y constitución química adecuados.

El transporte que media la absorción intestinal de nutrientes puede ser de tipo pasivo (difusión simple y facilitada), o activo (primario y secundario). Recuerde que las células epiteliales del tubo digestivo, y particularmente aquellas que poseen actividad secretora y absorptiva, están polarizadas; es decir, tienen una membrana apical (orientada hacia la luz) cuyos transportadores difieren a los que se localizan en la membrana basolateral. La velocidad con que una sustancia se absorbe hacia el torrente circulatorio depende de su solubilidad en agua y lípidos, de la diferencia (gradiente) de concentración entre la luz y la sangre, del área de contacto entre la sustancia y la superficie de absorción y, por último, del número de transportadores específicos para dicha sustancia presentes en la membrana. Este último factor solo afecta la velocidad de transporte de aquellos solutos que, por su elevada hidrosolubilidad o su gran tamaño, atraviesan la membrana empleando proteínas. Respecto a la velocidad a la que ocurre la difusión simple de una sustancia en particular, ésta es mayor cuanto más liposoluble sea la misma puesto que esta característica facilita su pasaje a través de la membrana de las células del epitelio intestinal (los tipos de transporte fueron explicados en detalle en el *Capítulo 2*).

Inervación del sistema gastrointestinal

La inervación extrínseca del sistema gastrointestinal proveniente, principalmente, del sistema nervioso autónomo (aunque por supuesto hay que recordar que el inicio de una ingesta y la defecación son procesos que tienen componentes voluntarios, y por tanto inervación somática). Centrándonos entonces en la inervación predominante, podemos dividirla en una inervación extrínseca y otra intrínseca; y hacer una analogía con lo estudiado en el *Capítulo 9*, sobre la inervación cardíaca. Es decir, la *inervación intrínseca* a cargo fundamentalmente de los plexos nerviosos (*Meissner* y *Auerbach*) distribuidos a lo largo de la pared intestinal, las células marcapasos de Cajal (encargadas de regular la frecuencia de las ondas lentas) y la inmensa producción de hormonas locales que regulan tanto la motilidad como la secreción gastrointestinal. De manera similar a lo que ocurre en corazón, la inervación intrínseca puede ser a la vez regulada por una *inervación extrínseca* proveniente de ambas ramas del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático). En este punto es importante resaltar que el sistema parasimpático, a través de la Ach y su unión a receptores muscarínicos tipo 3 (M_3) ubicados en el músculo liso y en las glándulas gastrointestinales, estimulará de manera *directa* las funciones gastrointestinales (la motilidad y secreción y, por lo tanto, también la digestión absorción), mientras que el sistema nervioso simpático inhibirá las funciones gastrointestinales, principalmente de manera *indirecta* por generar vasoconstricción en el territorio esplácnico, y por tanto disminución de la función de las células irrigadas.

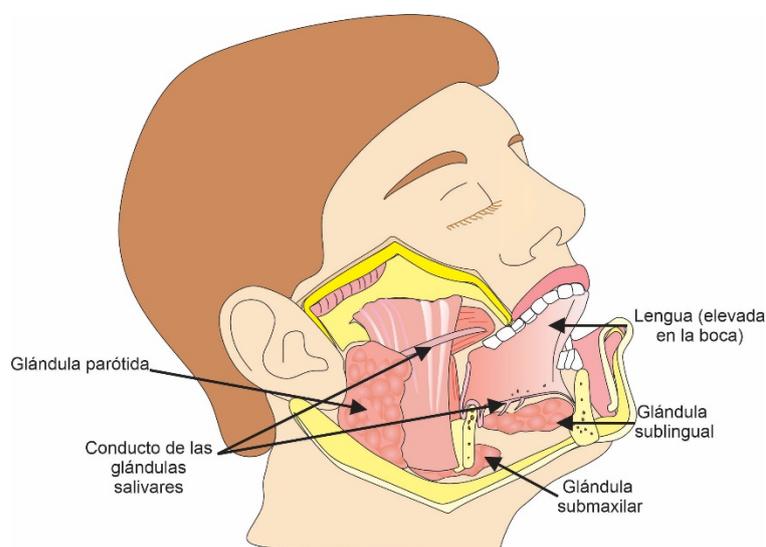
Órganos que componen el tubo digestivo con sus particularidades y funciones específicas

A continuación, iremos describiendo las diferentes partes del tubo digestivo, explicando las funciones específicas de cada una de ellas.

Boca

Como se señaló, la cavidad bucal es el comienzo del tubo digestivo. En la boca desembocan las primeras glándulas anexas al tubo: sublinguales, submaxilares y parótidas (**Figura 12.6**); las cuales se describirán más adelante en la sección de glándulas anexas.

Figura 12.6. Glándulas salivales



Localización de las glándulas salivales en la cavidad bucal

En la boca se inicia la digestión mecánica de los alimentos mediante la masticación y a su vez, la secreción salival, rica en enzimas, iniciará la digestión química de nutrientes específicos, como es el caso de los almidones. En la sección de glándulas anexas se describirá las características de la saliva y su importancia fisiológica.

Esófago

Es un órgano tubular que mide aproximadamente 25 cm de longitud en el adulto (**Figura 12.7**) y que comunica la faringe con el estómago. Comienza en la parte inferior de la faringe y continúa a lo largo de la cavidad torácica por el mediastino posterior hasta el orificio esofágico del diafragma, penetrando en la cavidad abdominal y desembocando en el estómago.

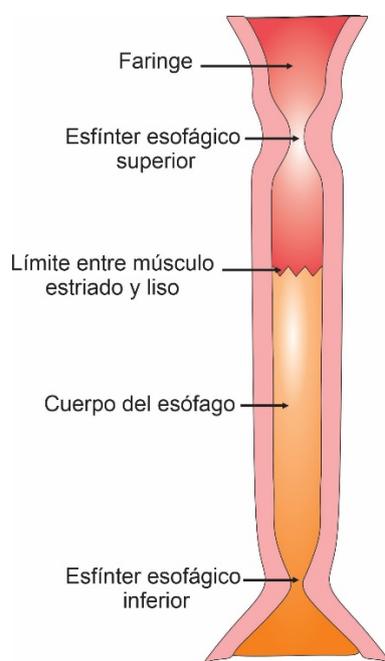
Está cubierto por una mucosa con epitelio plano estratificado y por fuera una capa muscular, que en los dos tercios superiores está formado por músculo estriado esquelético y el tercio inferior posee músculo liso. Se distinguen tres zonas del esófago: el esfínter esofágico superior (EES), el cuerpo y el esfínter esofágico inferior (EEI).

El esófago presenta fundamentalmente movimientos de peristalsis (el alimento avanza, pero no se mezcla con ninguna secreción). Las *ondas peristálticas primarias* fisiológicas son la continuación de la onda faríngea y se originan por contacto del bolo con el *corpúsculo de Pommerenke* unos segundos antes de que el bolo pase por el esófago; lo cual, como se verá en la sección siguiente, activa un circuito reflejo comandado por el sistema nervioso central.

Las *ondas peristálticas secundarias* no están precedidas por la deglución, sino que se desencadenan cuando un estímulo intraluminal es censado por medio de mecanorreceptores que envían la información al sistema nervioso entérico. Estas ondas tienen por función limpiar restos de alimentos que hayan quedado en el esófago.

La onda esofágica denominada *terciaria* es patológica, se da por la contracción del esófago en varios lugares originando un patrón motor de mezcla.

Figura 12.7. Esquema de la composición del esófago



Partes anatómicas del esófago. En rojo musculatura estriada, en anaranjado musculatura lisa.

Reflejo de la deglución

La *deglución* es el pasaje del alimento desde la boca al estómago. Para que este proceso ocurra con normalidad, debe haber una correcta humectación, osmolaridad y pH del bolo que, al ser censados por el *corpúsculo de Pommerenke* (mecanorreceptores ubicado en las fauces) activan una vía aferente compuesta por fibras que conforman los pares craneales V, VII, IX y X; y que transmiten esa información sensitiva hasta el *centro deglutorio bulbar*. Como respuesta, se envían señales eferentes que regulan respuestas motoras que aseguran: la presencia de mecanismos de seguridad, como la apnea transitoria; la receptibilidad al bolo, como la dilatación de los esfínteres esofágicos superior e inferior y la relajación receptiva refleja; y el desplazamiento del bolo a lo largo del esófago, como el reflejo peristáltico (onda esofágica inferior que se inicia en faringe y continua por esófago).

El mecanismo de la deglución se divide en tres etapas: oral, faríngea y esofágica.

La etapa oral consiste en la mezcla de los diferentes componentes entre sí y con la saliva. Como resultado, el bolo alimenticio es desplazado hacia la orofaringe. Para hacerlo se aplica la punta de la lengua contra el paladar, se disminuye la base, formando un plano inclinado que permite el deslizamiento del bolo. Este mecanismo es voluntario, consciente y automático; pero deja de serlo cuando pasa a la segunda etapa (faríngea) que es involuntaria y refleja. La misma se pone en marcha cuando el bolo se pone en contacto con los *corpúsculos de Pommerenke*.

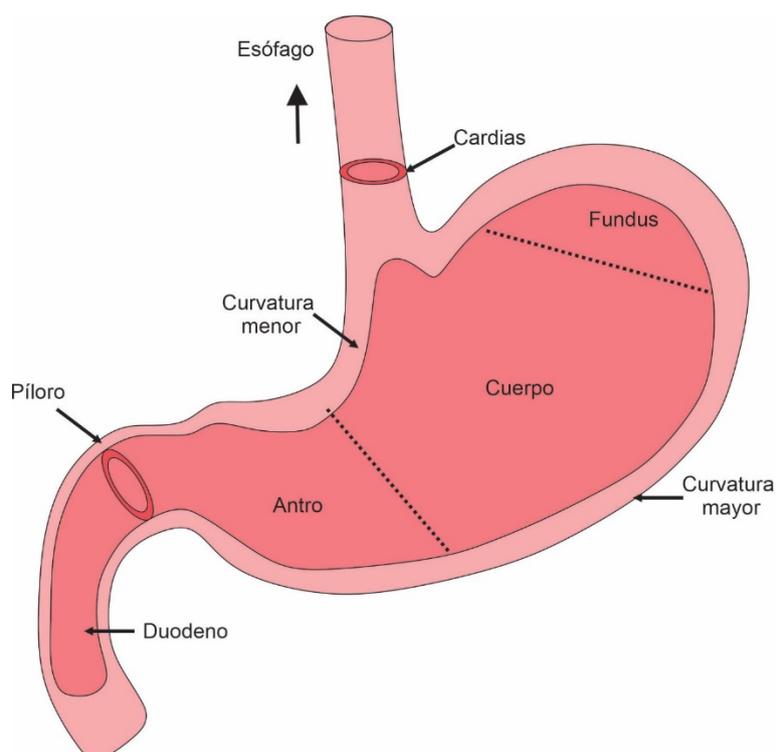
Durante la deglución se produce una apnea respiratoria leve, en el transcurso de la cual se contraen los músculos genihioideo y milohioideo, ocasionando la elevación del hueso hioideo que arrastra a la laringe y determina así la ampliación de la laringofaringe previo pasaje del bolo y la oclusión parcial de la glotis por la epiglotis.

La contracción de los músculos laríngeos, sumada al cierre de las cuerdas vocales, es un mecanismo de protección que se desencadena para impedir la entrada de sólidos o líquidos en la vía respiratoria.

La etapa esofágica de la deglución también es involuntaria y refleja. La misma se inicia a partir de la relajación del esfínter esofágico superior (EES). La onda peristáltica faríngea se continúa por las paredes del esófago produciendo la contracción progresiva de la capa muscular circular. Estos movimientos peristálticos se sincronizan, comportándose como si fueran un “todo” pese a las diferencias histológicas de las diferentes partes del esófago. La relajación del esfínter esofágico inferior (EEI) permite el pasaje del alimento hacia el estómago, órgano en el cual se producirá el evento final del reflejo de la deglución que es la relajación receptiva refleja del fundus gástrico, la cual es dirigida por una inervación denominada *no adrenérgica-no colinérgica*, debido a que; si bien está constituida por neuronas colinérgicas, las sustancias liberadas en las sinapsis son el óxido nítrico (ON) y el péptido inhibidor vasoactivo (VIP) y no el neurotransmisor característico de estas fibras, la acetilcolina.

Estómago

La porción superior del estómago, que se comunica a través del *cardias* con el esófago, se continúa con el *fundus* y el *cuerpo* (que comprende el segmento medio y una porción terminal que se denomina antropilórica); para finalmente comunicarse con el duodeno a través del *píloro* (**Figura 12.8**).

Figura 12.8. Esquematación de las partes del estómago

El estómago se encuentra separado del esófago por el cardias y del duodeno por el píloro. El fundus recibe el alimento y en el cuerpo y el antro se desarrollan los vigorosos movimientos de mezcla y propulsión hacia el duodeno.

Este órgano presenta dos curvaturas: una menor que se encuentra en el lado derecho y una mayor, que está sobre el izquierdo. La superficie interna del estómago presenta invaginaciones que forman pliegues en la mucosa, cuyo epitelio de revestimiento es prismático simple. En la mucosa del cardias y la región pilórica se encuentran glándulas de forma tubular simple o ramificada, y en el cuerpo y fundus las glándulas son tubulares ramificadas. Estas últimas presentan diferentes tipos celulares entre las que se destacan las células *oxínticas* productoras de ácido clorhídrico.

El estómago posee diferentes funciones: recibe y almacena el alimento (gracias a la relajación receptiva antes mencionada); mezcla el alimento con las secreciones gástricas hasta obtener un *quimo* ácido gástrico de consistencia semilíquida y, por último; vacía su contenido progresivamente hacia el duodeno gracias a sus potentes contracciones. A su vez, cumple funciones inmunitarias ya que el pH ácido de su secreción forma parte de la primera línea de defensa de la inmunidad innata; y endocrinológicas, dado que muchas de las células de su mucosa liberan hormonas como la *ghrelina*, la *histamina* y la *gastrina*.

Las funciones motoras del estómago (reserva, relajación receptiva, mezcla, trituración y evacuación) dependen de la actividad de las fibras del músculo liso. Este órgano tiene la particularidad de poseer, a diferencia del resto del tubo digestivo que tiene dos, tres capas de fibras musculares en su pared dispuestas en diferente dirección: oblicua, circular y longitudinal. Las fibras oblicuas se localizan únicamente en el fundus y constituyen la capa más interna.

La función de reservorio comprende la recepción y almacenamiento del alimento. La función de mezcla se produce en la región inferior del cuerpo, antro y región pre-pilórica. La actividad motora es fásica (movimiento coordinado en tiempo y espacio en sentido céfalo-caudal). Las ondas de contracción muscular discurren a lo largo del estómago. Se produce la mezcla de las secreciones con el alimento almacenado y se empuja el contenido hacia el antro y píloro. Las características químicas (osmolaridad, composición nutricional) y físicas (consistencia semilíquida, tamaño de las partículas menores a 2 mm) del quimo deben ser las apropiadas para su posterior evacuación.

La función de evacuación será posible sólo cuando se acoplen eléctrica y motrizmente las ondas gástricas y duodenales. Esto depende de dos factores: de la coordinación motora antro-píloro-duodenal, es decir; de que la onda peristáltica que abarca las tres estructuras se comporte como una unidad funcional, y de que haya un gradiente de presión entre el fundus y el duodeno. Toda esta serie de acontecimientos está regulada por un circuito de retroalimentación puesto que algunas células duodenales censan las propiedades de los nutrientes que llegan a este segmento, a la vez que su actividad secretora modifica la evacuación gástrica.

Este “diálogo” mediado por hormonas gastrointestinales que se produce entre el estómago y el duodeno es fundamental para regular la cantidad de alimento que recibe el duodeno. A medida que el estómago se contrae, se dilata el píloro y permite el pasaje del contenido al duodeno, éste censa las características del contenido luminal y, en respuesta a estos estímulos, secreta hormonas. Así, a medida que el pH disminuye en el duodeno (por pasaje del contenido gástrico), se estimula la secreción de *secretina* por las células S duodenales, la cual estimula la secreción pancreática de bicarbonato para poder neutralizarlo. El aumento del contenido de nutrientes, principalmente de grasas, estimula la secreción de *colecistoquinina* (CCK), que a su vez promueve la secreción enzimática del páncreas, estimula la contracción de la vesícula biliar y relaja el esfínter de *Oddi*. Además, ambas hormonas inhiben la contracción gástrica y contraen el píloro. De esta manera, al tiempo que retardan la llegada de más alimento al duodeno; también facilitan las condiciones (pH y enzimas) necesarias para responder a la llegada del quimo y degradar sus componentes. Esta coordinación que tiene como finalidad regular el pasaje del contenido gástrico al duodeno se conoce como *reflejo enterogástrico*.

¿Cómo está compuesto el jugo gástrico?

Se producen alrededor de 1,5 litros de secreción gástrica por día; la cual se compone por agua, electrolitos, enzimas proteolíticas, ácido clorhídrico (HCl), factor intrínseco (FI) y mucus.

La mucosa gástrica está protegida por un conjunto de elementos que se interponen entre la luz del órgano y el medio interno para atenuar o anular la agresividad de los contenidos intraluminales (secreciones propias, como HCl y pepsina; y elementos ingeridos entre los que pueden encontrarse bacterias, alimentos, drogas y alcohol; entre otros). Dentro de la protección que aportan dichos elementos, encontramos: la secreción de moco y bicarbonato, la composición característica de la monocapa fosfolipídica y la capa de surfactante.

En el estómago existen dos tipos de glándulas:

- Las *fúndicas* u *oxínticas* que se encuentran en la región del cuerpo y fundus (están en el 80% del estómago) y contienen células principales, endocrinas, mucosas y parietales.
- Las *pilóricas* o *antrales* que tiene solo células mucosas. Estas se encuentran en el antro piloro.

A continuación, se muestra un cuadro con los principales tipos celulares y secreciones de las mismas.

Célula	Secreción
Mucosa	Moco
Endócrina	Gastrina, serotonina, somatostatina, histamina
Parietal	HCl, factor intrínseco
Principal	Pepsinógeno

La secreción de pepsinógeno es esencial para iniciar la digestión enzimática de las proteínas (*ver más adelante*). La secreción de HCl por las células parietales es estimulada principalmente por la acetilcolina (ACh), la histamina y la gastrina.

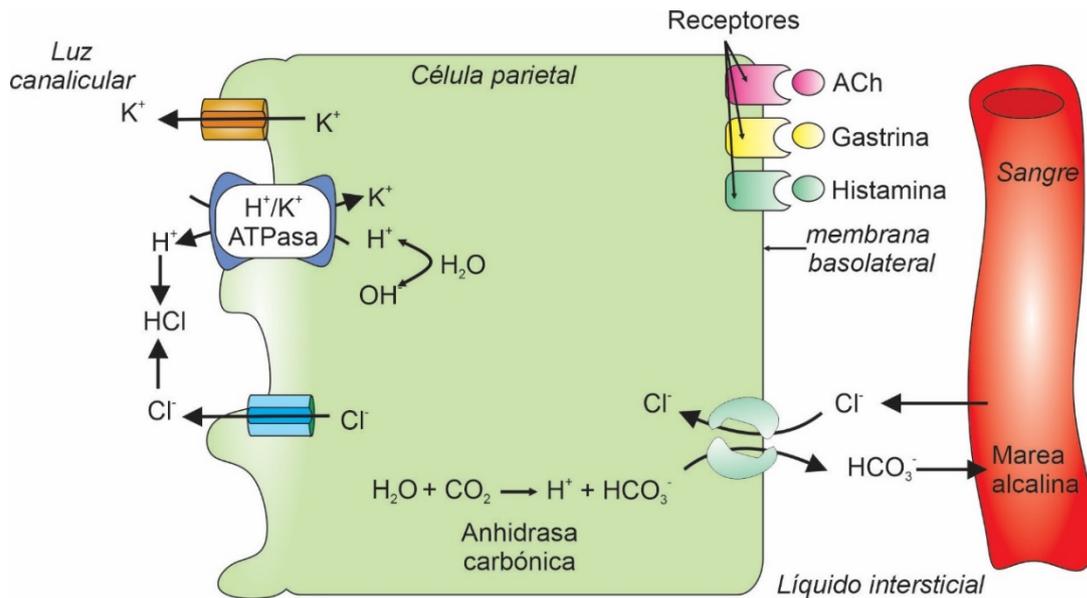
La ACh, como se vio en el *Capítulo 7*, es el neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático que, actuando sobre los receptores muscarínicos de tipo 3 (M₃), estimula de manera directa a las células parietales; e indirectamente al favorecer la liberación de gastrina (por las células G) e histamina (por las células enterocromafines).

La gastrina es producida por las células G, principalmente del antro y duodeno y estimula directamente a las células parietales al unirse a sus receptores presentes en dichas células, y también de forma indirecta al estimular la liberación de histamina.

La Histamina es producida por mastocitos y células enterocromafines, que a la vez pueden ser estimuladas por la ACh y la gastrina.

En cuanto al mecanismo intracelular implicado en la formación y secreción del HCl, repasaremos los pasos más relevantes recordando el concepto de *polaridad celular* que refiere a la presencia de canales, bombas y transportadores específicos ubicados en la membrana apical, pero que están ausentes en su región basal (**Figura 12.9**).

Figura 12.9. Esquema de la célula parietal y mecanismos implicados en la secreción de ácido clorhídrico



Esquema de una célula parietal, con su membrana apical (a la izquierda) y su membrana basal (a la derecha), en contacto con la circulación. Pasos esenciales para la producción de HCl. Los 3 estímulos principales con sus receptores específicos (acetilcolina, ACh, Gastrina e Histamina).

En el líquido intracelular, el dióxido de carbono (CO_2) producido en el metabolismo aerobio se combina con agua (H_2O) para formar ácido carbónico (H_2CO_3) en una reacción catalizada por la *anhidrasa carbónica*. El H_2CO_3 se disocia en H^+ y HCO_3^- . Los H^+ son transportados hacia la luz estomacal por la bomba de K^+/H^+ , mientras que el HCO_3^- se intercambia de manera electroneutra con el Cl^- en la membrana basal. Una vez en el interior celular, el Cl^- atraviesa la membrana hacia la luz por un canal a favor de su gradiente electroquímico. En la luz, el H^+ se une al Cl^- formando el HCl.

Estos acontecimientos que suceden en las membranas apical y basolateral de las células parietales gástricas, dan lugar a la secreción neta de HCl y a la absorción neta de HCO_3^- . El HCO_3^- absorbido es responsable de la "marea alcalina", proceso que se produce debido al aumento del pH en la sangre venosa gástrica tras una comida.

Las funciones que tiene el ácido clorhídrico son: facilitar la absorción de minerales bivalentes, como hierro y zinc; generar una barrera de defensa frente a gérmenes, hidrolizar las membranas bacterianas que están formadas por colágeno, desnaturalizar proteínas gracias a su acidez, y propiciar un pH óptimo en el lumen estomacal para que pueda actuar el pepsinógeno (convirtiéndose a pepsina).

En ayuno, el pH del estómago es de entre 1,5-2. Esto es censado por las células D, que son aquellas que secretan *somatostatina*. La somatostatina inhibe a las células G que, como se mencionó, son las encargadas de sintetizar gastrina; por lo que disminuye el estímulo sobre las células parietales cuya secreción de ácido se mantiene en niveles basales.

La secreción gástrica tiene lugar en tres fases: 1 o cefálica, 2 o gástrica y 3 o intestinal.

Del 30 al 50% de la secreción ocurre durante la fase 1 o cefálica, que se produce cuando la comida todavía no llegó al estómago cuando los estímulos olfativos, visuales y psíquicos activan al nervio vago que, a su vez; estimula al sistema nervioso entérico (SNE) induciendo la liberación de Ach. Este neurotransmisor estimula la célula parietal directa o indirectamente por su unión a receptores M_3 en células G o mastocitos.

La fase 2 o gástrica es responsable del mayor volumen de secreción (40-50%) y se debe, por una parte, al estímulo que genera el aumento del pH que se produce cuando hay una ingesta sobre las células G y; por otra, a la activación del SNE desencadenada por la distensión gástrica ante la llegada del bolo, debido a que la misma produce la liberación de Ach que estimula la célula parietal e inhibe a la célula D.

La fase 3 o intestinal es, en general, mediada por mecanismos inhibitorios de la secreción y la motilidad gástricas y se produce cuando el alimento va llegando al intestino.

Intestino

El intestino delgado y el grueso comparten varias similitudes estructurales y funcionales. La longitud del intestino delgado es de 300 cm y el grueso 80 cm, pero el área superficial efectiva del primero es 600 veces mayor debido a la presencia de pliegues, vellosidades y microvellosidades. Esto es esencial para la absorción de nutrientes, mecanismo claramente afectado en diversas enfermedades de malabsorción intestinal como la *celiaquía*.

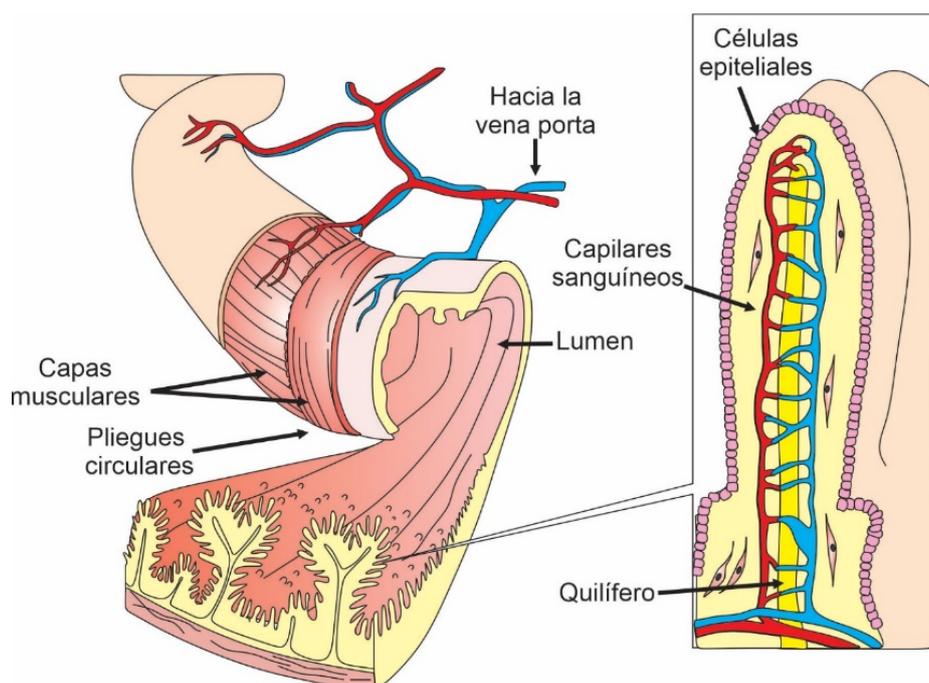
El intestino cumple varias funciones. Constituye una barrera de defensa inmunitaria al sintetizar y secretar Inmunoglobulina A, defensinas y mucinas; digiere y absorbe nutrientes; absorbe y secreta líquidos y electrolitos; y produce mediadores hormonales y paracrinos de la función intestinal.

La mayoría de los procesos de digestión y absorción ocurren en el intestino delgado. Por su parte, el intestino grueso presenta criptas y no vellosidades. Tiene abundantes células caliciformes que producen moco y varios tipos de células endocrinas. La principal función del intestino grueso es absorber agua y formar, almacenar y expulsar las heces. Los movimientos del colon, largos y en masa, determinan el desplazamiento del contenido luminal a través de largos sectores, impulsándolo hacia el recto para su eliminación.

A su vez, en el intestino grueso se encuentra la mayor abundancia (en número y tipo) de microorganismos intestinales, lo que se conoce como *microbiota*. Por ende, en este sitio anatómico suceden multiplicidad de fenómenos fisiológicos relacionados con la microbiota; como son: fermentación de la fibra, regulación inmunitaria, producción de algunas vitaminas, modulación de la respuesta inflamatoria local y sistémica, entre otras (*ver más adelante*).

Secreción intestinal

Las criptas de Lieberkühn intestinales producen y secretan diariamente alrededor de dos litros y medio de fluido isotónico alcalino. Estas son glándulas localizadas en la base de las vellosidades (**Figura 12.10**).

Figura 12.10. Vellosidades intestinales

Esquema de los pliegues y vellosidades intestinales. A la derecha una ampliación de una vellosidad.

La secreción de fluidos y electrolitos puede considerarse un mecanismo adaptativo del tracto intestinal que lo protege de agentes nocivos, como bacterias y toxinas bacterianas. Los mecanismos celulares que la producen son similares en intestino delgado y colon y, con frecuencia, dicha secreción induce una actividad motora en el músculo intestinal; lo que provoca una acción propulsiva favoreciendo la dilución y la eliminación de la toxina nociva.

La secreción intestinal contiene mucoproteínas, compuestas principalmente por hidratos de carbono; que lubrican y protegen la mucosa. Estas sustancias son sintetizadas por las células caliciformes del intestino delgado y su función es proteger la mucosa del daño mecánico producido por partículas sólidas y proveer una barrera física contra las infecciones. Las células de las criptas también secretan bicarbonato que protege la mucosa neutralizando el ácido.

Los estímulos para la secreción intestinal son mecánicos, como el aumento de la presión intraluminal ocasionado por la presencia de alimentos; la presencia de toxinas y el VIP.

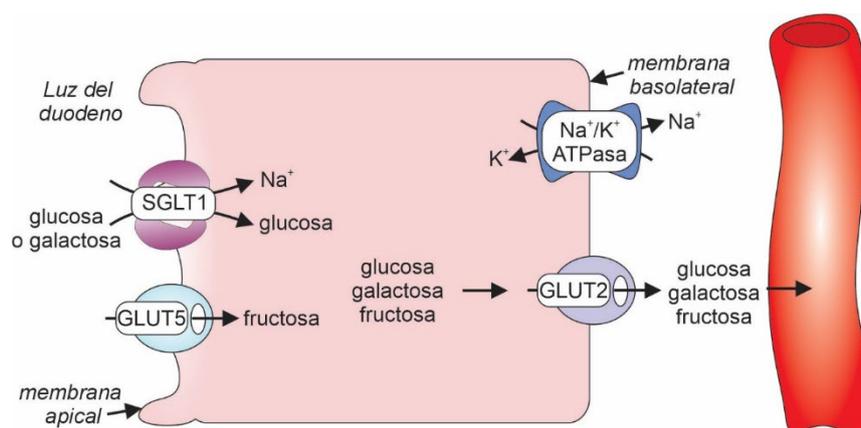
Digestión y absorción de hidratos de carbono

Los hidratos de carbono componen entre el 50 y el 60% de una dieta equilibrada y armónica. Pueden ser no digeribles (llamados *fibra dietaria*), total o parcialmente digeribles. Los primeros se absorben en el intestino delgado y luego sufren diferentes procesos metabólicos: pueden ser empleados de manera directa como sustrato energético y de varias rutas metabólicas, o ser almacenados en forma de glucógeno en músculo, cerebro e hígado; o como triglicéridos principalmente tejido adiposo. Como fue mencionado, para poder ser absorbidos deben ser transformados de poli o disacáridos a monosacáridos.

La digestión de los carbohidratos comienza en la boca gracias a la amilasa salival que, durante la masticación, rompe los enlaces alfa-1,4 glicosídicos del almidón liberando maltosa y dextrina. Esta enzima actúa optimamente a un pH neutro por lo que su acción finaliza en el estómago, donde el pH suele ser alrededor de 2-3. Los hidratos de carbono aún sin digerir completamente contactan en el duodeno con la amilasa pancreática, sintetizada y secretada por el páncreas exocrino (*ver más adelante*). Dicha enzima funciona de forma óptima cuando el pH del medio es cercano a 7 y, para alcanzarlo, es necesario que se neutralice el quimo ácido proveniente del estómago. Esta neutralización de la acidez será posible gracias a la secreción de bicarbonato por las células de los conductos acinares pancreáticos. Los productos resultantes de la digestión enzimática son los mismos que los obtenidos luego de la degradación catalizada por la amilasa salival, es decir; maltosa y dextrinas, aunque también encontraremos disacáridos.

Debido a que, en el intestino, los hidratos de carbono se absorben por transportadores proteicos para monosacáridos; necesariamente se requiere completar el proceso digestivo de las sustancias mencionadas anteriormente hasta obtener estos compuestos. Para este fin, el intestino posee cuatro enzimas localizadas en el borde en cepillo con actividad de oligosacaridasa: lactasa, maltasa, sacarasa e isomaltasa. La lactasa tiene un único sustrato: degrada la lactosa en glucosa y galactosa. Las otras enzimas poseen un espectro de sustratos más amplio. Todas hidrolizan los enlaces α -1,4 terminales de la maltosa, la maltotriosa y las dextrinas. Además, cada una de estas tiene otra actividad. La maltasa también puede degradar enlaces α -1,4 en oligosacáridos de cadena recta de hasta nueve monómeros de longitud. La sacarasa es necesaria para separar la sacarosa en glucosa y fructosa. La isomaltasa es la única enzima que puede hidrolizar los enlaces ramificados α -1,6 de las dextrinas.

La acción de estas cuatro oligosacaridasas genera varios monosacáridos. Los productos de la hidrólisis de la maltosa son dos residuos de glucosa, mientras que los de la sacarosa son glucosa y fructosa. De la hidrólisis de la lactosa (por la lactasa) se liberan glucosa y galactosa; y por acción de la isomaltasa, se obtiene gran cantidad de glucosa. La absorción de monosacáridos se da por transporte activo secundario a través de un cotransportador (SGLT1) sodio/monosacárido (glucosa o galactosa), y también es mediada por transportadores para fructosa (GLUT5). Ambas proteínas se ubican en la membrana apical y permiten el ingreso de estos solutos al interior celular. Luego, gracias a los transportadores ubicados en la membrana basal (GLUT2), se facilita su pasaje final a la sangre. Por supuesto, la acción de la bomba de sodio/potasio ubicada en la membrana basal es fundamental para generar la fuerza impulsora necesaria para que el sodio “arrastre” a la glucosa a través del SGLT1 (**Figura 12.11**).

Figura 12.11. Absorción intestinal de los hidratos de carbono

SGLT1: cotransportador Na^+ /glucosa; GLUT5: transportadores de fructosa; GLUT2: transportadores de glucosa.

Una vez absorbidos, los carbohidratos se transportan por sangre portal al hígado o continúan circulando en sangre hasta llegar a los tejidos para ser incorporados a las células a través de transportadores específicos.

Denominamos *fibra* (celulosa, hemicelulosa, pectinas, mucílagos, gomas, entre varias más) a toda sustancia no digerida por las enzimas digestivas intestinales propias. Se encuentran en su gran mayoría en el reino vegetal (frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, frutos secos, semillas). La fibra cumple variadas y fundamentales funciones en el ser humano. Por un lado, tiene la capacidad de generar volumen intestinal, lo que en consecuencia aumenta la motilidad digestiva y disminuye el tiempo de tránsito intestinal al aumentar el volumen y la presión intraluminal. Por otro lado, parte de esta fibra (la fibra fermentable o parcialmente fermentable), es fermentada por los microorganismos que habitan el intestino, sobre todo el intestino grueso. Producto de esta fermentación surgen varias sustancias, entre ellas, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC: acetato, propionato y butirato). Estos AGCC cumplen variadas funciones no solo a nivel local, sino también a nivel sistémico (llegando al hígado, al sistema nervioso central, al endotelio vascular). Parte de la energía diaria, hasta un 10% de las calorías totales de una persona, proviene de la fermentación microbiana de la fibra; por lo que el concepto de que la fibra es “solo fibra” ha dejado de ser utilizado.

Digestión y absorción de lípidos

Los lípidos componen el 30% aproximado de una dieta equilibrada y armónica (para población general). El cuerpo puede sintetizar la mayoría de los lípidos, a excepción de los ácidos grasos esenciales linoleico (omega 6) y linolénico (omega 3). Los más abundantes de la dieta son los triglicéridos (TG), que constituyen el 90% de las grasas presentes en los alimentos; el resto son el colesterol y los fosfolípidos.

La digestión de estos compuestos comienza por la acción de la lipasa lingual, que provoca una leve hidrólisis de TG, que luego es retomada por la lipasa gástrica. La mayor parte de la digestión lipídica ocurre a nivel del duodeno, mediante degradación catalizada por la lipasa pancreática, la

fosfolipasa y la colesterol-esterasa. De manera similar a lo que ocurre con las enzimas que degradan los hidratos de carbono, su pH óptimo de acción es 7-8. La lipasa hidroliza los TG en 2-monoglicéridos y dos ácidos grasos. Para que actúe la lipasa pancreática es esencial la acción de otra enzima denominada *colipasa*, ya que los ácidos biliares (de origen hepático) inhiben la actividad de la lipasa. Al unirse la colipasa a la lipasa, se contrarresta esta inhibición. La lipasa es hidrosoluble, actuando solamente sobre la superficie de las gotas de grasa (fracción hidrosoluble). Es por ello, que el proceso de emulsificación de las grasas por parte de los ácidos biliares hepáticos es fundamental para facilitar su acción (*ver más adelante la sección de hígado*).

La fosfolipasa A2 hidroliza el ácido graso externo de los fosfolípidos ingeridos; y la colesterol-esterasa separa a la molécula de colesterol de otras sustancias (en general, ácidos grasos) rompiendo la esterificación existente y liberando colesterol y cadenas de ácido graso; proceso fundamental para su absorción por el enterocito.

La membrana luminal del enterocito está cubierta por una capa de agua que hace que los lípidos sean repelidos y no se puedan absorber fácilmente. La función de las sales biliares es emulsificar los lípidos formando micelas, convirtiéndolos en sustancias más hidrosolubles. De esta manera, la micela toma contacto con el enterocito y los productos de degradación pueden ser absorbidos por difusión simple.

La formación de la micela es un fenómeno físico-químico indispensable para la digestión y absorción de lípidos. Los 2-monoglicéridos resultantes de la digestión de los TG, forman micelas con los ácidos biliares. Una vez producida su absorción entérica, los 2-monoacilglicéridos forman triglicéridos y, tanto el colesterol como el monoacilfosfolípido, se reesterifican. Seguidamente, las tres moléculas son incorporadas a los *quilomicrones*. Estos quilomicrones se transportan sucesivamente a través de los vasos linfáticos y el conducto torácico; alcanzando la circulación sistémica y, por esta vía, a varios tejidos como músculo, tejido adiposo e hígado.

Digestión y absorción de las proteínas

Las necesidades proteicas para una dieta equilibrada y armónica son de alrededor del 15% del requerimiento calórico total (para población general). Estas varían en ciertas condiciones y etapas de la vida como: infancia, embarazo, lactancia, entrenamiento deportivo, ciertas patologías, cirugías, entre otras; en donde aumenta su requerimiento.

Las proteínas (polímeros) están compuestas por aminoácidos (monómeros). De los 21 que utiliza el ser humano para sintetizar proteínas, 8 aminoácidos son esenciales, es decir; deben ser aportados por la alimentación debido a que el organismo no los puede sintetizar. Sin embargo, en determinados momentos de la vida (sobre todo en niños en crecimiento), la histidina puede llegar a ser un aminoácido esencial más, siendo 9 los aminoácidos esenciales en este caso.

La digestión de los péptidos y proteínas comienza recién en el estómago, donde es catalizada por la pepsina. Esta enzima, como se vio, es sintetizada por las células principales de las criptas gástricas, quienes la secretan en forma de zimógeno (pepsinógeno). Su activación se produce cuando se expone a un pH ácido (2-3). Una vez activa, la enzima rompe los enlaces del interior de las proteínas. La digestión gástrica de las proteínas es parcial, continuán-

dose a nivel de la segunda porción del duodeno. Allí actúan varias enzimas pancreáticas que tienen como finalidad digerir proteínas y péptidos dando como productos finales mono, di, tri y tetrapéptidos. Tal como vimos para el caso de los hidratos de carbono y de los lípidos, la secreción pancreática exócrina, cuyas enzimas proteolíticas son liberadas en forma de zimógenos inactivos; es necesaria para la digestión de los alimentos. Una vez transportados al intestino, estos zimógenos se escinden a moléculas más pequeñas, formando así las enzimas activas. El principal zimógeno pancreático es el tripsinógeno que es activado a tripsina por una enteroquinasa que se encuentra en la superficie de los enterocitos, lo cual garantiza que la activación se dé exclusivamente en la luz del intestino. Posteriormente, la tripsina activa el resto de las proenzimas pancreáticas (quimiotripsina, elastasa, carboxipeptidasa A y B, leucinaminopeptidasa). La degradación mediada por todas estas enzimas da como productos finales péptidos pequeños (di, tri y tetra péptidos) y aminoácidos libres (*ver más adelante la sección de páncreas exócrino*).

La absorción de estos productos finales se da por transporte facilitado, a través del cotransporte de aminoácidos y péptidos con sodio, o por transporte activo. Se absorben así, mono, di, tri y tetrapéptidos que, en el interior del enterocito, son hidrolizados a aminoácidos libres de los cuales casi el 50% se utilizan a nivel intestinal; mientras que el resto es transportado al hígado por vía portal. Al llegar al hígado, pueden emplearse en la síntesis de futuras proteínas de origen hepático como albúmina, factores de coagulación, etc; ingresar a otras rutas metabólicas como síntesis de glucosa y creatina; o circular libres hacia la circulación general formando el pool de aminoácidos circulantes desde el cual varios tejidos los captan (a través de transportadores de membrana) para su propia síntesis peptídica.

Las vitaminas (aminas vitales que necesariamente deben ser incorporadas desde la dieta) pueden ser hidrosolubles o liposolubles. Las hidrosolubles (complejo B, C) se absorben en intestino delgado por transporte activo y pasivo, y las liposolubles (A, D, E y K) por difusión pasiva dependiente de sales biliares. Por este motivo, ciertas patologías hepáticas o pancreáticas que cursan con defectos absortivos, pueden generar déficits nutricionales a expensas de las vitaminas lipídicas.

Existe una vitamina que posee una particular forma de absorción intestinal. Estamos haciendo referencia a la vitamina B12 o *cobalamina* (ya que posee cobalto en su estructura molecular). Esta amina vital es sintetizada por microorganismos que habitan la tierra, aguas y ciertos sectores del aparato digestivo de algunos animales; por lo que sólo se encuentra en alimentos de origen animal, siendo prácticamente inexistente en el reino vegetal. Debido a que no abunda en los alimentos, el ser humano ha desarrollado un mecanismo de absorción muy eficiente. Cuando se incorporan alimentos que contienen B12, esta suele hallarse ligada a la fracción proteica del alimento. Al llegar al estómago, por acción de la pepsina, la vitamina B12 se separa de la proteína dietaria y queda libre. En este momento se une a una proteína de origen salival (proteína R), formando el complejo B12-R que circula hasta la mitad del intestino delgado. En simultáneo, las células parietales del estómago liberan el factor intrínseco (FI), proteína indispensable para completar la absorción de esta vitamina. Una vez que el complejo B12-R

llega al duodeno, se disocia y la B12 se une finalmente con el FI de origen gástrico. Ahora sí, este complejo B12-FI atraviesa el intestino delgado restante para llegar al íleon, sitio en el cual se absorbe por un transportador activo específico. Como vimos en el *Capítulo 8*, los déficits de vitamina B12 son causa de un tipo de anemia llamada *megaloblástica* (porque los glóbulos rojos tienen un tamaño mayor al normal).

Como concepto general, es necesario saber que todo patrón dietario bajo o nulo en proteínas de origen animal debe, necesariamente, suplementarse con vitamina B12.

Absorción de electrolitos y agua

Además de los macronutrientes, vitaminas y minerales que ya mencionamos, los electrolitos y el 95% del agua que ingerimos también se absorben en el intestino delgado. Hay minerales que deben ser consumidos en poca cantidad como cobalto, yodo, flúor, selenio, zinc, cromo, manganeso, molibdeno, yodo (microminerales) y otros en grandes cantidades como magnesio, fósforo, potasio, calcio, azufre y sodio (macrominerales). En general, se absorben por transportadores proteicos específicos (los más conocidos son los DMT o transportadores de metales divalentes) ubicados en el intestino delgado, aunque ciertos minerales pueden absorberse también en estómago (cobalto) y en intestino grueso (calcio, sodio, potasio).

Diariamente ingerimos alrededor de 2000 ml de agua y si a esto le sumamos las secreciones gastrointestinales (saliva, estómago, intestino delgado, hígado, intestino grueso), que son 7000 ml, nos da un total de 9000 ml. De este total solo se pierde por heces 100 ml, mientras que el resto es reabsorbido por difusión pasiva a lo largo de todo el tubo digestivo. El colon absorbe normalmente 1400 ml, pero tiene la capacidad de absorber hasta 4500 ml ante un incremento del contenido de agua luminal. Esta gran capacidad absorptiva explica la necesidad de prevenir la deshidratación en casos de diarreas crónicas.

El balance neto de absorción de sodio se produce principalmente en íleon y colon. El colon izquierdo es el lugar más eficiente para el ajuste final de la absorción de sodio, en la que están implicados diversos mecanismos mediados por diferentes tipos de transporte. El potasio se absorbe por difusión pasiva a través de uniones estrechas y por vía lateral intercelular. La fuerza para que se produzca su pasaje se debe a la diferencia de concentración entre el plasma y el citoplasma del enterocito. A medida que se reabsorbe el agua, se produce un aumento de la concentración de potasio en la luz que favorece su ingreso al enterocito y, al aumentar la concentración intracelular de este ion, el mismo difunde hacia el intersticio y alcanza la luz capilar (plasma). Existe un intenso movimiento bidireccional de K^+ , siendo el colon derecho secretor de grandes volúmenes del mismo; y el colon izquierdo el lugar donde predomina su absorción. No obstante, el balance final normal de estos desplazamientos es igual a cero.

Por último, es importante resaltar la acción del estómago y del intestino, quienes secretan y absorben bicarbonato. La secreción de dicho anión en estómago y duodeno impide el daño de estos sectores por el ácido mediante la titulación de los protones secretados. El yeyuno absorbe bicarbonato mientras que el íleon y colon proximal lo secretan, lo cual es importante para la regulación del pH intraluminal. La absorción se produce por contratransporte de sodio y protón

(yeyuno), y contratransporte potasio y protón (yeyuno y colon). La secreción tiene lugar por contratransporte de cloro y bicarbonato (predomina en íleon y colon) y a través de canales electrogénicos (duodeno y colon).

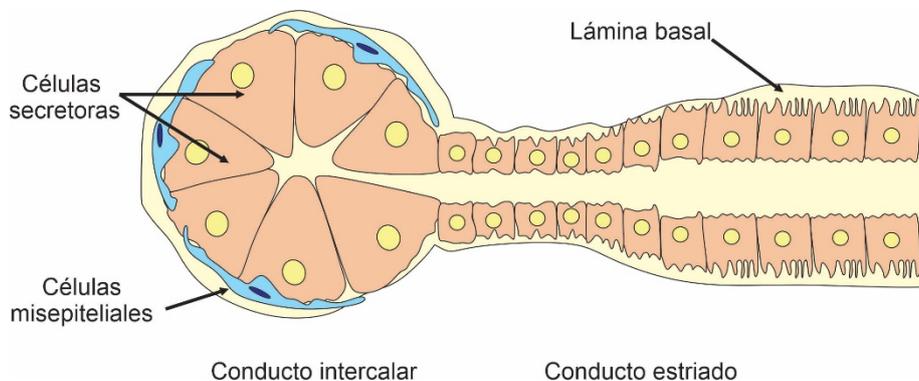
Glándulas anexas

Llamamos glándulas anexas a aquellas que, si bien no forman parte del tubo digestivo en sí, vuelcan sus fluidos ricos en enzimas en el tracto digestivo; posibilitando la digestión de los alimentos. Estas glándulas accesorias son el hígado, el páncreas exocrino y las glándulas salivales. A lo largo del presente capítulo, se las menciona a todas en diferentes oportunidades; pero en esta sección las abordaremos en mayor detalle.

Tanto las glándulas salivales como el páncreas exocrino tienen una morfología y estructura similar: ambos están divididos en pequeños *lóbulos*, cada uno de los cuales posee un conducto *intralobular* el cual, a su vez, drena (junto con otros conductos del mismo tipo) en *conductos interlobulares* que se unen en un conducto de mayor tamaño, llamado *conducto principal*, que finalmente desemboca en el tracto intestinal volcando los fluidos y enzimas digestivas (**Figura 12.12**).

La unidad secretora de estas glándulas consta de un *acino* y un *conducto intercalar*. Los acinos, tanto de las glándulas salivales como del páncreas exocrino; están compuestos por células que sintetizan y secretan una solución isotónica rica en proteínas y enzimas que, además, proporciona un medio líquido que permite el transporte de estas enzimas a través de los conductos hacia la cavidad bucal y la luz intestinal, respectivamente. Esta secreción, compuesta de fluidos, proteínas y enzimas; se denomina *secreción primaria*. Pero la misma no constituye secreción final que se vuelca en el tracto digestivo, sino que, al atravesar los conductos que la transportan, las células ductales que revisten dichos conductos van modificando la composición de la secreción primaria.

Figura 12.12. Estructura histológica de una glándula exócrina



Unidad secretora: formada por el acino secretor (con las células secretoras) y los conductos (con las células ductales).

Glándulas salivales: secreción, funciones y composición de la saliva

Las glándulas salivales se dividen en mayores y menores. Las mayores están constituidas por tres pares de glándulas: *parótida*, *submaxilar* y *sublingual*; mientras que las glándulas salivales menores se encuentran distribuidas en la mucosa bucal.

La secreción diaria de saliva es de aproximadamente 1,5 litros y se produce a través de los tres pares de glándulas. También se encuentran glándulas accesorias en casi toda la mucosa bucal. La saliva cumple importantes funciones. En principio, es esencial para hidratar y formar el bolo alimenticio facilitando su pasaje por las diferentes regiones del tubo digestivo durante la deglución. Además, produce la humectación de la boca, las cuerdas vocales y la laringe. También solubiliza los distintos componentes de los alimentos permitiendo la estimulación química de los receptores gustativos, indispensable para la percepción del gusto.

Además, debido a que contiene de bicarbonato, cumple una función amortiguadora del pH tanto bucal como esofágico. El pH de la saliva debe ser propicio, entre 6 a 7, para permitir la acción de la α -amilasa, enzima contenida en la secreción salival del tipo serosa. En esta porción del tubo digestivo, así como en las restantes, se ve reflejada la importancia del mantenimiento de un pH óptimo para conservar la estructura y función enzimática.

Finalmente, cabe mencionar la función inmunológica de esta secreción; puesto que la saliva contiene sustancias como tiocianato, peroxidasa y lisozima que actúan como bactericidas (es decir, protegen a la mucosa bucal frente a microorganismos), y además presenta inmunoglobulina A que forma parte de los componentes de la defensa innata.

Composición de la saliva y regulación nerviosa de la secreción salival

La saliva es un líquido muy diluido, compuesto mayoritariamente por agua (99%). Además del componente acuoso, contiene variedad de electrolitos que incluyen sodio, potasio, cloro, calcio; y también bicarbonato y fosfatos. Como se comentó, la saliva también contiene inmunoglobulinas, proteínas, enzimas y mucinas. Es importante destacar que las glándulas salivales secretan dos tipos diferentes de saliva: una que es rica en mucina y tiene como principal función proteger y lubricar la mucosa de la cavidad bucal, y otra serosa, que contiene a la enzima α -amilasa necesaria para iniciar la digestión de los almidones. Las glándulas parótidas son las encargadas de secretar saliva del tipo serosa, mientras que las sublinguales y las submaxilares secretan tanto saliva serosa como mucosa.

Inicialmente, la saliva que se forma en los acinos es isotónica, pero se vuelve hipotónica a medida que se moviliza a través de la red de conductos debido a que se produce una reabsorción activa de sodio a través de todo el conducto salival, conjuntamente con una secreción de iones potasio y bicarbonato y una reabsorción de iones cloruro por parte de las células ductales.

Es importante tener presente que la secreción de saliva inicia antes de la ingesta de alimentos. Para corroborar esto, los y las invitamos a prestar atención a lo que ocurre al percibir el olor de una comida que les gusta mucho, o huelen, por ejemplo, un limón. Podrán notar que al ver u oler alimentos agradables para ustedes, incluso al solo pensar en ellos, aumenta la secreción salival. A este suceso se lo conoce como *fase cefálica de la secreción de saliva* y, co-

mo ya dijimos, se produce frente a estímulos olfativos o visuales antes de que los alimentos lleguen a la boca. Una vez que ingerimos los alimentos, se produce una segunda fase en la secreción salival, estimulada por el contacto mecánico de los alimentos con la mucosa bucal y las papilas gustativas. Finalmente, puede existir una tercera fase en la secreción de saliva que tiene lugar ante estímulos gastrointestinales como ciertos alimentos irritantes, que desencadenan un aumento de la secreción salival.

Las glándulas salivales están inervadas por fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas; aunque la regulación de la secreción salival se genera mayoritariamente a través de fibras nerviosas parasimpáticas que proceden de los núcleos salivales superior e inferior del tronco del encéfalo. Si bien la estimulación simpática puede generar un leve incremento en la secreción de saliva, su efecto es mucho menos potente respecto a la estimulación parasimpática.

Páncreas exocrino

Como ya hemos visto en el *Capítulo 16*, el páncreas es una glándula mixta compuesta por dos tipos de tejidos glandulares: uno endocrino y otro exocrino. Aproximadamente el 85% del volumen pancreático está compuesto por tejido exocrino, que a través de conductos vuelca sus fluidos y enzimas al duodeno; y sólo una pequeña porción del volumen pancreático corresponde al tejido endócrino (aproximadamente el 2%).

Al igual que las glándulas salivales, el páncreas exocrino está formado por los *acinos* (sitio de producción y secreción de proteínas y enzimas) y el *sistema ductal* que, además de transportar las secreciones y enzimas hacia la luz intestinal, secreta electrolitos y agua. En el páncreas, los conductos interlobulares confluyen en conductos pancreáticos de mayor tamaño que son el conducto de Wirsung y el conducto accesorio de Santorini, que desembocan en el duodeno.

Composición del jugo pancreático

El páncreas exocrino secreta aproximadamente 1,5 litros de jugo pancreático por día. Este es un fluido alcalino, que está constituido principalmente por dos tipos de secreciones: una enzimática y otra hidroelectrolítica. La secreción enzimática se genera en los acinos y tiene como función contribuir a la digestión e hidrólisis de los macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y grasas), mientras que la hidroelectrolítica se genera en las células de los conductos y en menor medida en las células centroacinares. Al igual que en las glándulas salivales, esta última secreción actúa como vehículo de las enzimas al aportar agua e iones bicarbonato que cumplen un rol fundamental en la neutralización de los protones del quimo ácido estomacal y que, a su vez, generan un pH alcalino necesario para la activación de las enzimas pancreáticas en el duodeno.

La secreción hidroelectrolítica es estimulada principalmente por la secretina. Esta hormona, al activar la enzima adenilciclase en el interior de células ductales y centroacinares y, consecuentemente, su concentración citoplasmática de AMPc; induce un aumento de la secreción de iones bicarbonato por estas células.

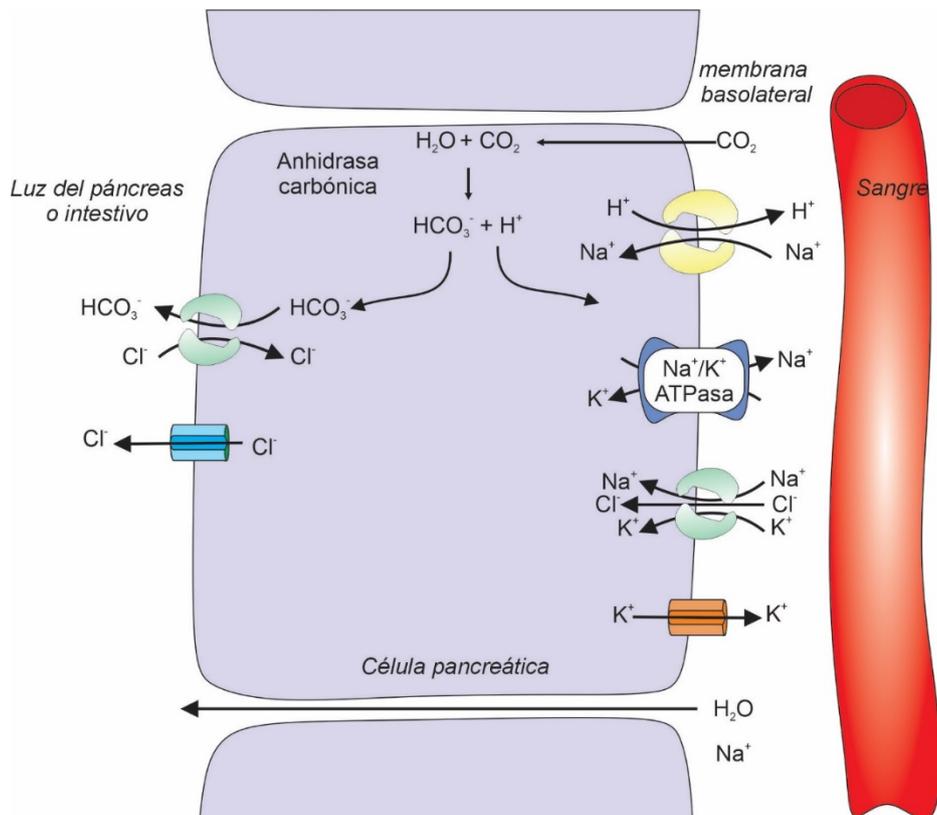
Para entender el mecanismo por el cual el AMPc aumenta la secreción de bicarbonato, es importante recordar que en el páncreas hay un canal de cloro regulado por AMPc denominado

CFTR. Este es un canal apical que tiene como fin hidratar las secreciones dado que el movimiento de iones Cl^- "arrastra" agua hacia el compartimento intraductal. Si la función de este canal no es óptima, las secreciones se tornan muy espesas y se dificulta su pasaje a través de los conductos. A esta condición patológica se la conoce como *fibrosis quística*.

Ahora bien, veamos cómo se genera esta secreción rica en bicarbonato (**Figura 12.13**): inicialmente, el CO_2 de la sangre se combina con H_2O y, por acción de la anhidrasa carbónica, se convierte en ácido carbónico (H_2CO_3), que luego se disocia en iones de H^+ y HCO_3^- . El bicarbonato que ingresó a las células pancreáticas por un cotransporte con sodio se intercambia por cloro a través de un intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, aumentando de esta manera la concentración intraductal de iones bicarbonato; mientras que los iones H^+ que quedaron libres luego de que la anhidrasa carbónica actuara sobre el H_2CO_3 , vuelven a salir de la célula intercambiándose por iones Na^+ . Como en la luz ductal se crea un ambiente con carga negativa, el sodio ingresa nuevamente a la célula a favor de su gradiente electroquímico a través de uniones estrechas, atrayendo agua y dando como resultado una solución rica en bicarbonato con un pH alcalino, cercano a 8, necesario para la neutralización del quimo ácido proveniente del estómago.

Es importante recordar que, si bien la secreción hidroelectrolítica es rica en agua y bicarbonato de sodio, la misma también contiene iones de calcio, sodio, potasio y cloro que se encuentran en concentraciones similares a las del plasma.

Figura 12.13. Secreción de jugo pancreático rico en bicarbonato



Transportadores ubicados en la membrana luminal y basolateral implicados en la secreción hidroelectrolítica del páncreas exocrino.

Inicialmente dijimos que el páncreas exócrino producía dos tipos de secreciones. Seguidamente desarrollamos los aspectos más relevantes de la secreción hidroelectrolítica generada por las células ductales y centroacinares y estimulada principalmente por la hormona secretina (recordar que como remarcamos anteriormente, el principal estímulo para la secreción de secretina por las células duodenales es el bajo pH ocasionado por la llegada del contenido gástrico). Ahora nos resta ahondar en la secreción enzimática, producida en las células acinares y estimulada principalmente por la colecistoquinina (CCK) (secretada por las células I duodenales) y la Ach (neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático).

Antes de avanzar, es importante recordar que:

- Las proteasas son enzimas encargadas de hidrolizar enlaces peptídicos, razón por la cual, deben ser secretadas en forma de zimógenos (inactivas) para evitar que degraden las proteínas que conforman el propio órgano, dañándolo mediante autodigestión. Estos zimógenos son el tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasas y procarboxipeptidasas. Al llegar a la luz intestinal, una *enterocinasa* del borde en cepillo duodenal activa al tripsinógeno en tripsina, y esta última activa en cascada al resto de las enzimas proteasas.

- La amilasa pancreática es la encargada de hidrolizar los hidratos de carbono (excepto celulosa) hasta disacáridos.

- La lipasa pancreática cataliza la hidrólisis de las grasas, como los triglicéridos, dando lugar a monoglicéridos y ácidos grasos de cadena larga. Además, dentro de las enzimas lipolíticas se encuentran la colesterol-esterasa y la fosfolipasa.

Fases de la secreción pancreática

Al igual que lo descrito en la sección de glándulas salivales, las secreciones pancreáticas comprenden tres fases: una fase cefálica, una fase gástrica y otra intestinal. En la fase cefálica la secreción se produce previo a la ingesta de alimentos, en respuesta a la estimulación de las fibras sensitivas del sistema nervioso por parte de la acetilcolina, cuya liberación se incrementa ante estímulos visuales y olfativos. Luego de la fase cefálica se desarrolla la fase gástrica, desencadenada cuando la distensión de las paredes del estómago, que se genera por la llegada del bolo alimenticio, activa reflejos vagales que aumentan las secreciones pancreáticas; sobre todo la secreción enzimática. La fase intestinal ocurre cuando el quimo ácido del estómago ingresa en el duodeno y estimula la liberación de la hormona secretina que, como se comentó, estimulará la mayor parte de la secreción pancreática.

Hígado

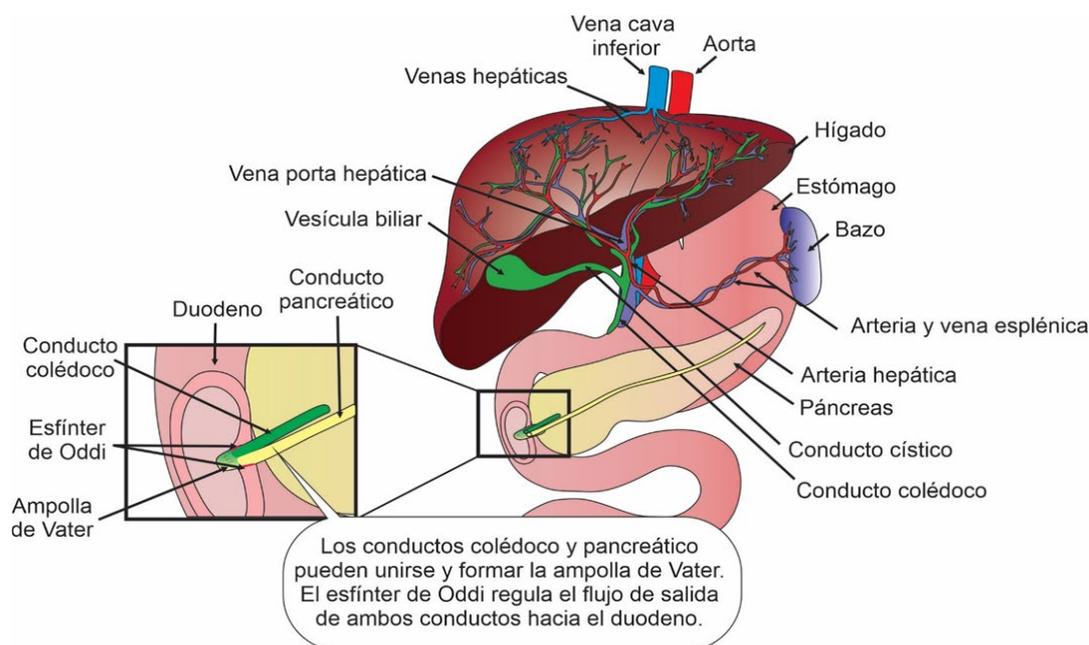
El hígado posee una doble irrigación y un único drenaje venoso

Situado en el hipocondrio derecho, debajo del diafragma, el hígado es un órgano voluminoso, con un peso cercano a 1,5 kg en un adulto promedio, que recibe sangre venosa proveniente de la vena porta y es irrigado, además, por la aorta abdominal a través la arteria hepática;

mientras que, por medio de las venas hepáticas, su drenaje venoso es tributario de la vena cava inferior.

Desde esta ubicación “estratégica” (**Figura 12.14**) el hígado recibe sustancias que fueron previamente absorbidas en el tubo digestivo, o que se encuentran en la circulación esplénica o sistémica; al tiempo que sus células exportan a la circulación general, mediante su drenaje en la vena cava, los compuestos que se producen tras la metabolización de dichas sustancias (junto con aquellos sintetizadas *de novo* por el propio órgano). Muchas de esas moléculas (p. ej. la urea) son desechos que deben ser eliminados por los riñones; mientras que otras, como la glucosa, son empleadas por el resto de los tejidos como nutrientes y fuente de energía.

Figura 12.14. Anatomía del hígado y las vías biliares



Esquema del hígado, la vesícula biliar y las vías de llegada del contenido vesicular y pancreático al duodeno. En el recuadro, una ampliación de su desembocadura, a través de la ampolla de Vater en el duodeno.

Los hepatocitos producen bilis que luego se transporta hacia la luz intestinal

Los hepatocitos secretan bilis hacia la luz de los *canaliculos biliares* y, desde allí, esta fluye secuencialmente a través de las estructuras que conforman la *vía biliar intrahepática* para terminar drenando en el *conducto hepático común*. Como se muestra en la **Figura 12.14**, esta última estructura (junto con la *arteria hepática* y la *vena porta*) emerge del *hilio hepático* y, luego de un corto recorrido, se une con el *conducto cístico* (que procede de la *vesícula biliar*) para formar el *conducto colédoco*. En la mayoría de los individuos, este último se une al *conducto pancreático* y ambos desembocan, a través de la *ampolla de Vater*, en la segunda porción del duodeno. En esta región de la pared las fibras musculares lisas se engrosan formando el *esfínter de Oddi*, que regula el pasaje de bilis y jugo pancreático hacia la luz duodenal. La presión intraluminal basal dentro del esfínter es mayor que la registrada en la luz duodenal, lo que evita el reflujos del contenido del duodeno hacia el colédoco. Como se expondrá, la llegada de la se-

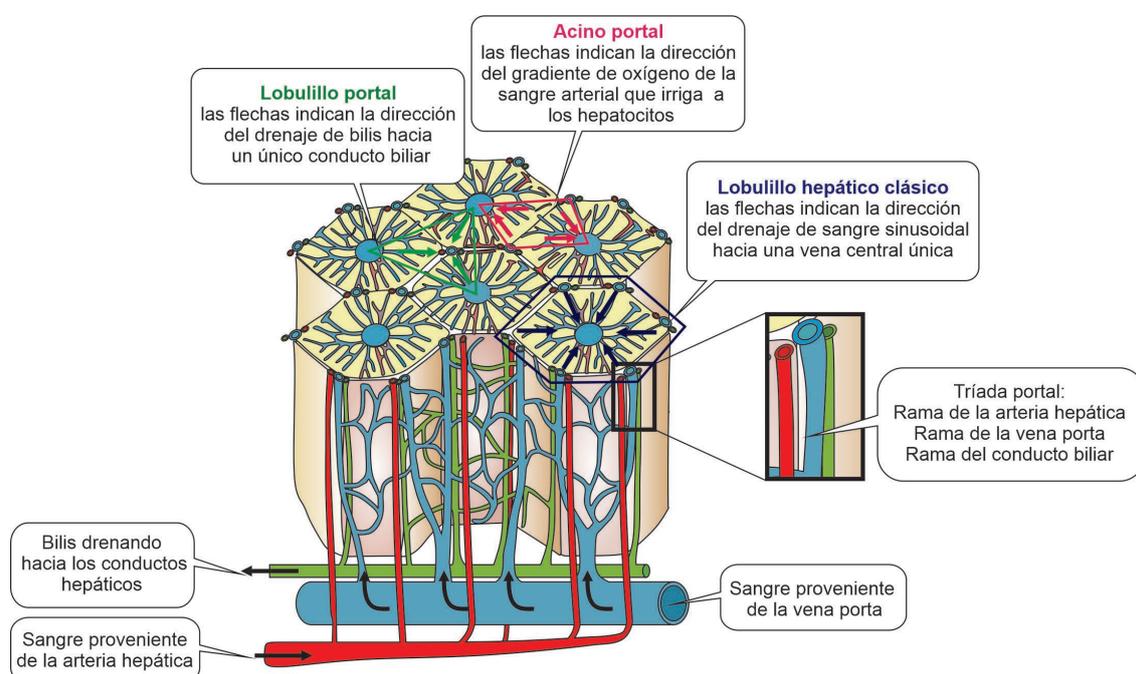
creción biliar (bilis) al duodeno junto con el jugo pancreático, es fundamental para la correcta digestión enzimática de los lípidos presentes en la luz intestinal.

La unidad funcional del hígado puede delimitarse según diversos aspectos

El lobulillo hepático ilustra el drenaje venoso del hígado

El hígado es considerado una glándula anexa al tubo digestivo cuyo parénquima está constituido mayoritariamente por *hepatocitos*; estos son células secretoras que se disponen conformando un epitelio de una sola capa de espesor. Una forma de comprender la organización histológica de este órgano es suponer que el corte transversal de un **lobulillo hepático clásico** es un hexágono (**Figura 12.15**), con una rama de la vena hepática en el centro y una *triada*, compuesta por ramas de la arteria hepática, la vena porta y el conducto biliar; en cada vértice. Visto de este modo, en cada lobulillo los hepatocitos se disponen formando hileras de una sola célula de grosor que lo recorren desde sus lados hasta su centro y drenan en una *vena central* (centrolobulillar) común. El espacio pericelular que rodea la *membrana basolateral (sinusoidal)* de los hepatocitos, entra en contacto con el *sinusoide*, del cual está separado por medio del *espacio de Disse* o *espacio perisinusoidal*; mientras que la *membrana apical* delimita, junto con la del hepatocito vecino, el *espacio canalicular* hacia el cual se secreta la *bilis*.

Figura 12.15. Estructura del lobulillo hepático



Vista esquemática de la organización de los hepatocitos y su circulación arterial, venosa y biliar. Las flechas de colores indican el sentido del flujo (arterial en rojo, biliar en verde y venosa en azul).

Las paredes de este último espacio se constituyen por la yuxtaposición de surcos localizados en la membrana apical de hepatocitos vecinos, que conforman así un *canalículo biliar* (**Figura 12.16**). Debido a que las paredes de cada canalículo están selladas gracias a la presencia de *uniones es-*

trechas y *desmosomas* presentes en la cara apical de los hepatocitos que lo conforman, la luz canalicular permanece separada del espacio pericelular; por lo cual, la bilis no entra en contacto directo con la sangre sinusoidal. Además, como cada hepatocito posee varias caras, cada una en contacto con un hepatocito vecino diferente; y los canálculos se intercomunican, se conforma una red tubular que drena la bilis hacia las estructuras que conforman la *vía biliar intrahepática*: la bilis se vuelca, en primer lugar, en los *conductos de Hering* tributarios de los *conductos biliares perilobulillares* que, a su vez, drenan en una red de *conductos biliares interlobulillares* que rodean las ramas de la vena porta a nivel de las tríadas. Estos últimos se reúnen para formar sucesivamente los *conductos septales*, los *conductos lobulares*, dos *conductos hepáticos* (derecho e izquierdo) y finalmente, el *conducto hepático común*, donde se inicia la *vía biliar extrahepática*.

Cabe destacar que tanto la membrana apical de los hepatocitos como la basolateral, poseen *microvellosidades* que se proyectan hacia la luz canalicular y el espacio de Disse, respectivamente; y que las mismas facilitan, al aumentar de manera importante la superficie disponible para el transporte, el intercambio de solutos y agua entre el hepatocito y estos compartimentos.

Por otro lado, y al igual que en otros epitelios, la estructura de la membrana del hepatocito presenta una polaridad determinada que implica la presencia de tipos específicos de transportadores en cada región de esta. Esta condición permite la modificación diferencial de los fluidos contenidos en dos espacios: el *canalículo*, que recibe el líquido biliar a medida que es secretado; y el *sinusoide*, en el que confluyen la sangre proveniente de las circulaciones sistémica y portal; y es esencial en el mantenimiento de la función metabólica del hígado al posibilitar el *transporte vectorial* de los compuestos, por medio del cual el hepatocito capta las moléculas desde la sangre sinusoidal a través de su membrana basolateral, las transporta en su interior, las modifica o degrada intracelularmente y luego, excreta los metabolitos producidos a la bilis a través de su membrana apical. Por ejemplo, en la membrana basolateral se ubican bombas que participan de distintos tipos de transporte activo primario, como la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPasa}$ y la $\text{Ca}^{++}\text{ATPasa}$ (no mostradas en la figura). El gradiente electroquímico de Na^+ generado por la primera de ellas proporciona energía para el mantenimiento de múltiples formas de transporte activo secundario llevado a cabo por diversas proteínas, como el intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$, el cotransportador $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ y aquellas que posibilitan el ingreso de aminoácidos y ácidos biliares acoplado a Na^+ . Estos ácidos son, en su mayoría, modificados en el interior del hepatocito por procesos de conjugación con otros compuestos y finalmente, son exportados hacia los canálculos a través de bombas presentes en la membrana canalicular. Otra situación que ilustra el transporte vectorial en las células hepáticas es la captación de moléculas de mayor tamaño –como proteínas plasmáticas– desde el torrente sanguíneo mediante un proceso de endocitosis, que puede o no estar mediado por receptores específicos y que tiene lugar en la membrana basolateral. Desde allí, estas sustancias son transportadas a través del citoplasma en vesículas, proceso denominado *transcitosis*, para luego liberarse al interior del canalículo biliar por medio de su exocitosis en la membrana apical. Esta vía exocítica participa en la eliminación hepática de proteínas (como la insulina y ciertas inmunoglobulinas presentes en la circulación sistémica) y también, es empleada para la secreción de proteínas sintetizadas íntegramente por los hepatocitos y para la incorporación de proteínas transportadoras en la membrana de estas células.

El lobulillo portal ilustra el drenaje venoso del hígado; mientras que el acino portal enfatiza su irrigación arterial

La **Figura 12.15** también expone otras maneras de considerar la organización estructural de las células hepáticas. Por un lado, la unidad funcional del hígado puede precisarse tomando a una tríada como centro de cada **lobulillo portal**, el cual estaría conformado por todos los hepatocitos que drenan la bilis en un único conducto biliar y delimitado por dos o más venas centrales; y por otro, agrupando a los hepatocitos en un **acino portal**, una estructura con un eje formado por una línea que conecta dos tríadas y otro determinado por la línea comprendida entre dos venas centrales.

Este último modo de abordar la estructura tisular del hígado permite describir la relación entre la localización de los hepatocitos y el tipo de aporte vascular que reciben, lo cual tiene especial implicancia en la función que desempeñan. Así, los *hepatocitos periportales*, pertenecientes a la *zona I* del acino, son los primeros en perfundirse al ser los más cercanos a las vénulas portales y a las arteriolas hepáticas y, por lo tanto, están sometidos a una alta presión de oxígeno (PO₂). En cambio, los *hepatocitos intermedios* de la *zona II* y los *pericentrales* de la *zona III*, ubicados cerca de la vena central; reciben sangre que, al haber sido modificada por los hepatocitos precedentes, posee menores concentraciones de nutrientes y una PO₂ más baja.

Aunque esta división no está basada en límites exactos, se comprobó que los distintos tipos de circulación mencionados establecen una *heterogeneidad zonal de la función hepática*; es decir, promueven la expresión enzimática distintiva en los hepatocitos de cada región. Así, en la zona I tienen predominancia las reacciones metabólicas oxidativas como la *β-oxidación* de ácidos grasos, el catabolismo de aminoácidos, la *ureagénesis*, la *gluconeogénesis*, la síntesis de colesterol y la formación de bilis. Mientras que en la zona III predominan las reacciones anabólicas como la *glucogénesis*, la *lipogénesis* y la *cetogénesis*; aunque también se llevan a cabo otras como la *glucólisis*, la biotransformación de fármacos y la metabolización de *xenobióticos*, compuestos que no se encuentran en la naturaleza pero pueden sintetizarse artificialmente.

El parénquima hepático no solo está conformado por hepatocitos

Si bien casi el 80% del parénquima hepático está compuesto por hepatocitos, también existen otras poblaciones celulares que forman parte de este (**Figura 12.16**). Entre estos tipos se incluyen las *células endoteliales* que tapizan las paredes de los sinusoides, las *células de Kupffer* y las *células estrelladas* o *células de Ito*. Las primeras forman una

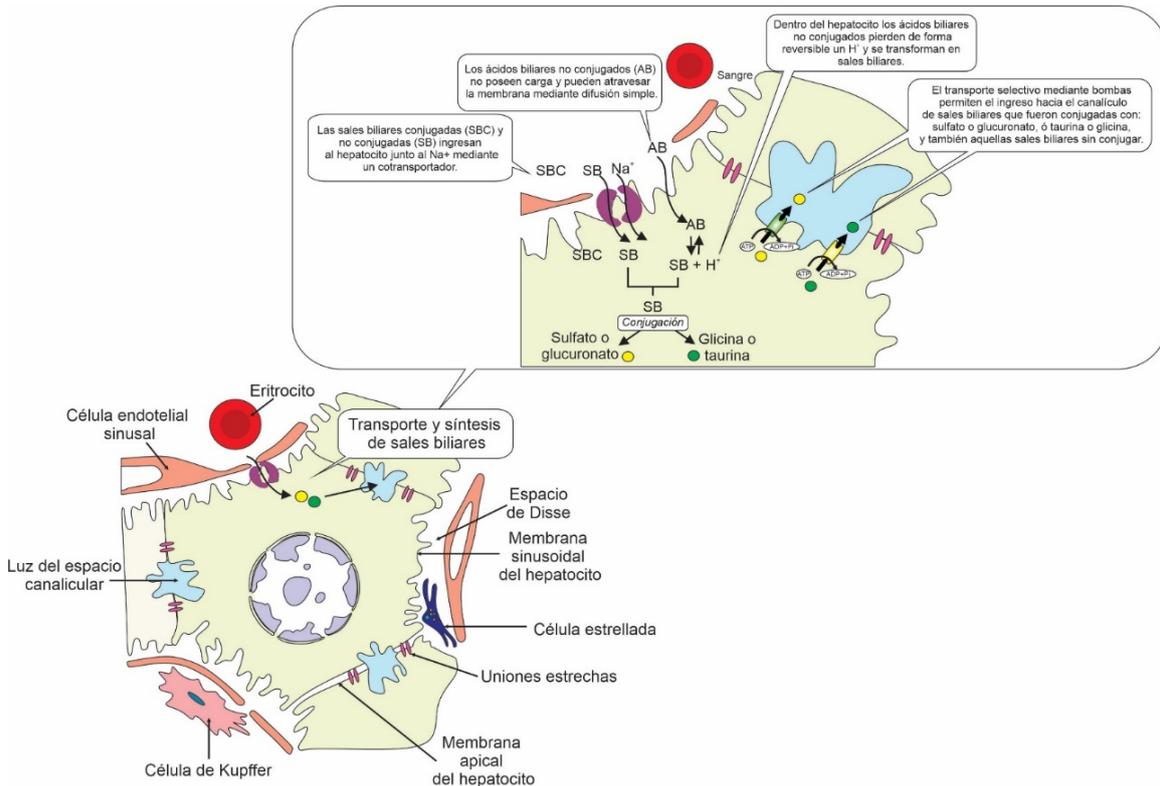
¿Sabías que?

Se evidenció que tras determinadas lesiones hepáticas –por ejemplo, las que se producen en respuesta al consumo crónico de alcohol– las células estrelladas pueden diferenciarse a *miofibroblastos* que proliferan y remodelan la matriz del órgano al sintetizar y secretar citocinas y gran cantidad de colágeno, proceso que puede conducir a la *cirrosis hepática*.

estructura fenestrada que puede ser atravesada por los solutos plasmáticos y, por lo tanto, estos pueden encontrarse en el espacio de Disse; mientras que el mayor tamaño de las células

sanguíneas no permite su pasaje a través de estos poros. Las células de Kupffer son macrófagos que residen permanentemente en el espacio vascular sinusoidal y como tales, fagocitan y eliminan partículas extrañas circulantes como toxinas, bacterias y parásitos que llegan a través de la circulación portal; y eritrocitos senescentes. Las células estrelladas se localizan en el espacio de Disse y presentan como característica morfológica (y debido a que están implicadas en el almacenamiento de vitamina A) gotículas lipídicas en su citoplasma.

Figura 12.16. Células del parénquima hepático



Células del parénquima hepático A. Las flechas y números en rojo ilustran el transporte vectorial de una sustancia desde la sangre sinusoidal hacia la luz canalicular. B. La captación, el procesamiento y la secreción de sales y ácidos biliares es un ejemplo de transporte vectorial a través de los hepatocitos. SBC: sal biliar conjugada, SB: sal biliar (sin conjugar), AB: ácido biliar no conjugado neutro (no cargado) S: sulfato, G: glucuronato, g: glicina, T: taurina.

Los hepatocitos sintetizan y secretan la bilis

La bilis es un fluido isoosmótico con respecto al plasma (≈ 300 mOsm), compuesto principalmente por agua y distintos solutos orgánicos como ácidos biliares, fosfolípidos, bilirrubina y colesterol; y electrolitos, principalmente Na^+ , Cl^- y HCO_3^- (Tabla 12.1).

Tabla 12.1. Componentes de la bilis

Parámetro	Bilis hepática	Bilis de vesícula biliar
pH	7,5-7,6	6
Na ⁺ (mM)	141-165	220
K ⁺ (mM)	2,7-6,7	14
Ca ²⁺ (mM)	12-3,2	15
Cl ⁻ (mM)	77-117	31
HCO ₃ ⁻ (mM)	12-55	59
Fósforo total ⁻ (g/L)	0,15	1,4
Ácidos biliares (g/L)	3-45	32
Ácidos grasos totales (g/L)	2,7	24
Bilirrubina (g/L)	1-2	3
Fosfolípidos (g/L)	1,4-8,1	34
Colesterol (g/L)	1-3,2	6,3
Proteínas (g/L)	2-20	4,5

Los ácidos biliares primarios, sintetizados por los hepatocitos a partir del colesterol, son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico; mientras que los ácidos biliares secundarios surgen de la deshidroxilación de los primarios por las bacterias presentes en la luz del íleon terminal y el colon.

El intestino absorbe ácidos y sales biliares (moléculas de ácido que perdieron un H⁺) que fueron previamente secretados como componentes de la bilis y, como resultado de este proceso, los mismos aparecen en el plasma unidos principalmente a albúmina y son presentados nuevamente a las células hepáticas. Esta *circulación enterohepática de ácidos biliares* posibilita la recaptación de estos a nivel de la membrana basolateral (sinusoidal) de los hepatocitos. Como se mencionó, este proceso es mediado por un cotransporte dependiente de Na⁺ (**Figura 12.16**) que, además, es capaz de movilizar ciertos esteroides (p. ej., progesterona y 17β-estradiol) y varios fármacos (p. ej., furosemida, verapamilo). En el caso de los *ácidos biliares no conjugados*, si bien pueden emplear la misma vía de transporte, en gran medida pueden acceder al interior del hepatocito por difusión pasiva ya que, en su mayor parte, no poseen carga.

La captación basolateral de ácidos biliares también tiene lugar independientemente de su ingreso junto con iones Na^+ debido a que, al igual que otros compuestos como la bilirrubina, las hormonas corticoideas y tiroideas, las prostaglandinas, algunos fármacos (p. ej., estatinas, metotrexato) y múltiples *xenobióticos*; los ácidos biliares pueden ser intercambiados con HCO_3^- en la membrana sinusoidal (no mostrado en la figura).

Luego de ingresar al interior de los hepatocitos mediante los procesos de transporte mencionados en el párrafo anterior, la mayor parte de las sales biliares (del mismo modo que los ácidos biliares primarios) se conjugan con distintos compuestos como glicina, taurina, sulfato, glucuronato, etc., que aumentan su hidrosolubilidad; dando como resultado nuevos tipos de sales biliares que también poseen carga negativa. Las sales biliares son transportadas hacia el canalículo mediante una bomba exportadora de sales biliares. Otros aniones, como el diglucurónido de bilirrubina, los ácidos biliares sulfatados y glucuronidados y algunos xenobióticos, junto con productos de la degradación de esteroides sexuales, son secretados activamente por otras bombas específicas para estos sustratos.

La llegada de fosfolípidos y ácidos biliares es fundamental para la correcta digestión y absorción intestinal de los lípidos presentes en la dieta, ya que desempeñan, a causa de su estructura anfipática; dos funciones importantes. En principio, incrementan notablemente la digestión mecánica de los lípidos debido a su *acción emulsionante* (detergente) sobre los mismos. Este efecto ocurre porque su porción hidrofóbica (apolar) se disuelve en la capa superficial de los agregados lipídicos; mientras que su fragmento hidrofílico (polar) queda expuesto en la superficie e interactúa con el agua del medio, lo que reduce la tensión en la superficie de las gotas de grasa. Cuando esto sucede, la agitación producida por los movimientos intestinales hace que los agregados se fragmenten en partículas cada vez más pequeñas y, al aumentar considerablemente la superficie total expuesta al medio acuoso, más fácilmente digeribles por las lipasas pancreáticas. En segundo lugar, facilitan la absorción de los productos de la degradación mencionada al empaquetarlos en *micelas*: estructuras esféricas que contienen un núcleo hidrofóbico, compuesto por las grasas digeridas, en contacto con la porción hidrofóbica de los ácidos biliares; en tanto que la porción hidrofílica de estos últimos interactúa con las moléculas del medio acuoso; solubilizando la estructura y estabilizando los fragmentos de lípidos para que no se reagrupen hasta que, al arribar a la superficie del enterocito, se produzca su absorción. Luego, mientras aún atraviesan las células epiteliales, se agregan conformando principalmente triglicéridos que serán incorporados en partículas denominadas *quilomicrones*, las cuales se exportarán a la circulación linfática.

Aunque los fosfolípidos son producidos en casi todas las células, la mayor parte se fabrica en el hígado, donde su síntesis, al igual que la de otros lípidos, aumenta cuando se incrementa el depósito de triglicéridos. Debido a sus propiedades anfipáticas, los fosfolípidos presentes en la bilis solubilizan el colesterol evitando su agregación y también, como se comentó, participan en la formación de micelas que favorecen la digestión y absorción intestinal de las grasas. Además, puesto que son translocados a través de la membrana del hepatocito y luego son extraídos de la superficie interna de la membrana canalicular por acción de las sales biliares, su

transporte hacia la bilis produce una asimetría lipídica en la membrana, evidente por una mayor proporción de colesterol y del fosfolípido *esfingomielina*, que la protege frente a la acción potencialmente nociva de las sales biliares.

Dentro de los productos de desecho que son excretados a través de la secreción biliar se encuentran el colesterol, los pigmentos biliares como la bilirrubina, los metabolitos y fármacos liposolubles y los complejos antígeno-anticuerpo.

Por último, la Ig A ejerce un efecto bacteriostático en la bilis que impide la proliferación en las vías biliares de microorganismos potencialmente invasores.

Al flujo biliar desde los hepatocitos se le suma el producido por los colangiocitos

El *flujo biliar total* es la suma del flujo biliar de los hepatocitos hacia los canalículos (*flujo canalicular*) y el flujo adicional desde los colangiocitos que revisten las vías hacia los conductos biliares (*flujo ductal*). La mayor parte del primero es dependiente de la secreción de ácidos biliares; mientras que el resto, al igual que la tasa de secreción ductal, es independiente de este proceso y por ello, se trata de un componente secretorio constante. El transporte luminal de moléculas orgánicas genera una fuerza osmótica que es la principal impulsora del flujo independiente. Por otra parte, las sales biliares con cargas negativas se agrupan conformando micelas en la bilis y, al comportarse como polianiones, atraen hacia su superficie gran cantidad de cationes. Estas últimas partículas son las que generan la fuerza osmótica principal que posibilita el flujo biliar dependiente de ácidos biliares. Cabe mencionar que, en el caso de los solutos como la bilirrubina, el colesterol y los fosfolípidos; su secreción es muy baja cuando la producción de ácidos biliares disminuye. Esto se debe a que en condiciones normales los mismos quedan “atrapados” dentro de las micelas que forman los ácidos, con lo cual su concentración intracanalicular se mantiene relativamente baja y no se disipa el gradiente que favorece su transporte hacia este compartimento.

El aporte de fluido a la bilis hepática por parte de los colangiocitos es posible gracias a la presencia en su membrana apical de un intercambiador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ que transporta este último anión hacia la luz y canales que permiten el reciclado del Cl^- ; así como también *acuaporinas* que transportan agua hacia la bilis. Al aumentar la concentración de AMPc intracelular, como ocurre luego de la unión de la *secretina*, y en menor medida del *glucagón* o del *péptido intestinal vasoactivo* (VIP), con su respectivo receptor en la membrana basolateral del hepatocito, se estimulan las formas de transporte mencionadas y predomina la secreción biliar alcalina (rica en HCO_3^-). Por el contrario, si la concentración de este segundo mensajero disminuye; por ejemplo, cuando se activan los receptores de *somatostatina*, el flujo biliar es inhibido.

La vesícula biliar almacena y concentra la bilis

Como se describió en el apartado anterior, el líquido biliar es secretado por los hepatocitos, que transportan activamente hacia la luz canalicular distintos solutos a los que acompaña el movimiento osmótico del agua, y luego es drenado hacia los conductos biliares intra y extrahepáticos cuyas células epiteliales le adicionan un fluido acuoso que contiene grandes cantidades

de HCO_3^- . Aproximadamente la mitad del líquido producido en estas dos primeras etapas, también denominado *bilis hepática* o *canalicular*, es desviado hacia la vesícula biliar durante los períodos interprandiales. Este órgano no es una estructura esencial para la secreción biliar; no obstante, cumple una función de almacenamiento y concentración del fluido mediante la reabsorción de sales y agua. Por lo tanto, los 500 ml/día de bilis que se vuelcan al duodeno son una mezcla de bilis concentrada proveniente de la vesícula biliar y de bilis hepática más “diluida” que alcanza directamente el tubo digestivo.

Durante el período interdigestivo, la pared de la vesícula se encuentra relajada y las células epiteliales que la recubren reabsorben solutos y agua. Tras este proceso, la tonicidad de la bilis no varía ya que, a pesar de haber perdido gran parte del Na^+ , el Cl^- y el HCO_3^- , la concentración luminal de ácidos biliares aumentó entre 10 a 20 veces (**Tabla 12.1**). El transporte epitelial descrito está bajo un control neurohormonal: el VIP (liberado por neuronas que inervan la vesícula) y la serotonina inhiben la absorción neta y, por el contrario; un aumento del tono simpático la estimula. Dentro de las secreciones vesiculares, es importante remarcar, además, la importancia de la secreción de moco (*mucina*) por parte de las células epiteliales; ya que el mismo actúa como un gel que protege la pared del órgano de los efectos potencialmente nocivos de las sales biliares.

La secreción de CCK inmediatamente luego de la ingesta, además de promover la ya mencionada secreción del jugo pancreático; produce la contracción del músculo liso de la pared vesicular y del esfínter de Oddi y, por lo tanto, esta hormona estimula el vaciamiento de bilis concentrada hacia el duodeno. A nivel intestinal este fluido favorece la digestión y absorción de las grasas disminuyendo así su concentración luminal y la secreción de CCK. De esta manera, el vaciamiento vesicular está sometido a un bucle de control por retroalimentación negativa.

La activación de las fibras colinérgicas que inervan la pared del tubo digestivo –tanto las vagales como las pertenecientes al sistema nervioso entérico– también favorece, aunque en menor medida, la contracción y el vaciamiento vesicular.

Gran parte de los ácidos biliares secretados retornan a los hepatocitos

La cantidad de ácidos biliares que el hígado segrega depende en gran medida de la frecuencia de las ingestas y del contenido de grasas de estas. Sin embargo, en condiciones basales, su tasa de secreción supera ampliamente su tasa de síntesis hepática. Es por este motivo que debe existir una forma de “reciclado” o recirculación de estos compuestos para que su concentración en el líquido biliar se mantenga en niveles óptimos. Este proceso, conocido como *circulación enterohepática de ácidos biliares*, ocurre gracias a la reabsorción de gran parte de estos compuestos en el íleon terminal y el colon, y a su retorno al hígado a través de la vena porta hepática.

La absorción pasiva de ácidos biliares, mediada por procesos de difusión, ocurre a lo largo de todo el intestino delgado y el colon; no obstante, la mayor parte de estos compuestos se reabsorbe activamente en el íleon terminal (sobre todo las sales conjugadas cargadas negati-

vamente) mediante la actividad de un cotransportador acoplado a Na^+ ubicado a nivel de la membrana luminal del enterocito y de un transportador presente en su membrana basolateral.

Los ácidos biliares presentes en la sangre portal circulan unidos a albúmina y, en menor medida, a lipoproteínas. Luego son retirados por los hepatocitos, también por mecanismos de transporte activo, desde la sangre sinusoidal. Es interesante notar que los conductos biliares intralobulillares poseen un plexo vascular aportado por la arteria hepática y, por lo tanto, este es tributario de los sinusoides hepáticos. Es por esto por lo que algunos solutos, como los ácidos biliares hidrofílicos, pueden ser reabsorbidos y retornar, de forma análoga a los incorporados mediante la circulación enterohepática, al interior de los hepatocitos.

La pequeña fracción de ácidos que no se absorben en el intestino delgado por los mecanismos mencionados, sufre un proceso de modificación por parte de las bacterias colónicas. Estos microorganismos pueden desconjugarlos o bien, a través de una reacción de deshidroxilación, transformarlos en ácidos biliares secundarios (desoxicolato y litocolato). Como se explicó, parte de estos ácidos secundarios son reabsorbidos y retornan a los hepatocitos a través de la circulación enterohepática para su posterior conjugación con glicina y taurina; mientras que el resto es excretado en las heces.

Cabe mencionar que tanto la captación y la síntesis de ácidos biliares por parte de los hepatocitos, así como también la circulación enterohepática de los mismos, se encuentra bajo el control de un circuito de retroalimentación negativa en el cual los propios ácidos biliares regulan la expresión génica en los hepatocitos y en las células intestinales. Es por esto que las pequeñas cantidades de ácidos que se pierden por vía fecal son sustituidas por nuevas sales sintetizadas constantemente por los hepatocitos.

El hígado produce la mayor parte de las proteínas plasmáticas

Con excepción de los anticuerpos (*gammaglobulinas* sintetizadas y secretadas por las células plasmáticas), la gran mayoría de las proteínas del plasma son producidas por los hepatocitos. El importante aporte del hígado en la producción de proteínas plasmáticas (hasta 50 gr/día), incluye la síntesis de proteínas necesarias para:

- El mantenimiento de la *presión coloidosmótica* (oncótica) dentro del espacio intravascular (ver *Capítulo 9*). Entre las proteínas que desempeñan esta función se destaca la albúmina por ser la más abundante en plasma. Cabe señalar que la albúmina también posee una función transportadora de múltiples sustancias en plasma; por ejemplo, hormonas y lípidos.

- La correcta *hemostasia*, como la mayoría de los factores de la coagulación y el fibrinógeno; así como también inhibidores de la coagulación (*alfa1-antitripsina*, *antitrombina III*). Además, a nivel hepático también son sintetizados factores que participan en el proceso de fibrinólisis (degradación del coágulo una vez que la hemorragia se ha detenido) como el *plasminógeno*.

- El *transporte de sustancias en la sangre*, como globulinas de unión a distintas hormonas (corticoides, tiroxina, esteroides sexuales), transferrina, ceruloplasmina, haptoglobina (que se une a la Hb libre) y lipoproteínas que transportan lípidos en plasma.

-El mantenimiento de la *presión arterial* (PA) dentro de valores normales mediante la producción de angiotensinógeno; una prohormona que, tras su clivaje por parte de la hormona *renina* es convertida en angiotensina I (ANG I). Esta es posteriormente modificada por acción de la *enzima convertidora de angiotensina* (ECA) presente, sobre todo, a nivel de las células epiteliales que recubren el árbol respiratorio. Como producto de la reacción mencionada se obtiene angiotensina II (ANG II) que al unirse a sus receptores ejerce un efecto vasopresor que se ve acompañado por un aumento en la reabsorción renal de agua y NaCl, ambos fenómenos que tienden a generar un aumento de la PA (*ver Capítulo 9*).

El hígado es un órgano con una elevada tasa metabólica

Debido a su gran y variada expresión enzimática, el hígado es capaz de metabolizar gran parte de las biomoléculas incorporadas a través de los alimentos; así como también aquellas que se producen en el resto de los tejidos. Gracias a esta condición, dicho órgano ocupa un papel central en la regulación de la concentración de sustratos disponibles para el metabolismo tisular en diversas situaciones, como pueden ser el periodo inmediato luego de una ingesta o el ayuno.

En esta sección se abordarán los aspectos fisiológicos más relevantes respecto al balance de las biomoléculas principales (hidratos de carbono, proteínas y lípidos) tomando como eje central la función hepática en el metabolismo de estos compuestos.

Función hepática en el metabolismo de los hidratos de carbono

Inmediatamente luego de la absorción intestinal de hidratos de carbono, aumentan los niveles de glucosa e *insulina* en la sangre portal. Esta hormona aumenta la captación hepática de glucosa desde la sangre sinusoidal, evitando de esta manera un marcado aumento de la glucemia en la circulación sistémica. Además, al promover la metabolización de la mayor parte de la glucosa que ingresa a los hepatocitos mediante la glucólisis y su almacenamiento mediante la glucogenogénesis, produce un marcado efecto hipoglucemiante (*ver Capítulo 14.3*).

El piruvato generado en la vía glucolítica (glucólisis) es transportado hacia la matriz mitocondrial donde sufre una descarboxilación oxidativa a *acetil-coenzima A* (acetil-CoA). A continuación, esta molécula ingresa en el *ciclo del ácido cítrico* (ciclo de Krebs) en el cual se oxida liberando CO₂ e iones H⁺ que, al ser transportados por coenzimas específicas hacia la *cadena transportadora de electrones* localizada en la membrana interna de la mitocondria; producen energía como ATP.

Respecto a la síntesis de glucógeno, los hepatocitos pueden llevarla a cabo a partir de la glucosa exógena que fue previamente absorbida desde la luz intestinal (vía directa) o de aquella generada durante la gluconeogénesis (vía indirecta, *ver más adelante*). La última de las dos vías es posible ya que, aunque el músculo esquelético también almacena la mayor parte de la glucosa que le llega como glucógeno, metaboliza la fracción restante mediante la vía glucolítica o la recicla devolviéndola al hígado principalmente en forma de *lactato*, producto de la glucólisis anaeróbica en estas células, y *alanina*, aminoácido que deriva de la glucólisis

sis y la transaminación del piruvato; ambos sustratos que pueden ser empleados para la gluconeogénesis durante el ayuno.

Una vez que los hepatocitos y las fibras del músculo esquelético reponen sus reservas de glucógeno, los hidratos de carbono que no son degradados o almacenados, al igual que los aminoácidos en exceso, se metabolizan a grasas.

¿Qué ocurre entre las comidas?

La reducción de la insulina plasmática y el incremento gradual de la liberación pancreática de glucagón que tienen lugar en el periodo postprandial tardío (4 a 5 horas luego de una ingesta), inducen la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas. De esta forma, el hígado exporta glucosa hacia la circulación sistémica asegurando el principal aporte energético de la mayoría de los tejidos.

Como se mencionó, los hepatocitos realizan la gluconeogénesis a partir del lactato y de la alanina generados en el músculo; pero también pueden llevarla a cabo a partir del piruvato, de los productos intermediarios de ciclo de Krebs, de la mayoría de los aminoácidos (la alanina y la glutamina son los más importantes, aunque también participan los que llegan a la sangre portal después de una comida) y del glicerol, que deriva de la degradación de grasas en el tejido adiposo. De hecho, la gluconeogénesis nunca se encuentra totalmente inhibida: cuando se ingiere un alimento, el flujo gluconeogénico proporciona glucosa para los depósitos hepáticos de glucógeno; mientras que, durante el ayuno, el flujo gluconeogénico en los hepatocitos se redirige hacia la síntesis de glucosa que es liberada a la circulación.

El principal producto de la glucogenólisis hepática es la glucosa que se vuelca a la circulación sistémica en respuesta a una hipoglucemia y satisface las demandas energéticas de todo el cuerpo, principalmente las del sistema nervioso central; mientras que la degradación del glucógeno en el músculo produce ácido láctico (lactato). Esto se debe a que los hepatocitos expresan *glucosa-6-fosfatasa* (G6Pasa), que convierte la *glucosa-6-fosfato* (G6P) procedente de la glucogenólisis en glucosa libre que puede acceder a circulación. Al carecer de esta enzima, la glucosa proveniente de la glucogenólisis muscular ingresa en la vía glucolítica dentro de la propia fibra y aporta energía a nivel local para la contracción muscular durante un ejercicio intenso (por ejemplo, una carrera corta a gran velocidad).

Función hepática en el metabolismo de los aminoácidos

Los productos de la digestión y absorción de las proteínas en el tubo digestivo son, mayoritariamente, los aminoácidos que las conforman (*ver anteriormente*). Sin embargo, luego de una ingesta, la concentración plasmática de aminoácidos solo aumenta levemente y de manera transitoria debido, en primer lugar, a su lenta digestión (2 a 3 horas) y; en segundo lugar, a su rápida absorción por las células de todo el organismo, especialmente las hepáticas. Debido a su alto porcentaje de proteínas almacenadas y a que posee sistemas enzimáticos especializados en el procesamiento de los aminoácidos, el hígado desempeña un papel central en la regulación de su concentración plasmática y, por ende; en su disponibilidad para el

resto de los tejidos. Inmediatamente luego de su entrada en las células, los aminoácidos se polimerizan en proteínas para reponer aquellas que han sido degradadas durante el recambio proteico normal. Este proceso de síntesis proteica es estimulado por el aumento de la *insulina* en plasma que, al mismo tiempo, inhibe la proteólisis. No obstante, existe un límite para el depósito de proteínas en cada tipo celular; de modo que, si hay un exceso de aminoácidos circulantes estos son degradados para obtener energía o bien, se almacenan como glucógeno o grasas.

El procesamiento hepático de los aminoácidos excedentes comienza con su *desaminación* (eliminación de sus grupos *amino*) y prosigue con una reacción de *transaminación* mediante la cual el grupo amino extraído es transferido al α -*cetoglutarato* (ácido α -cetoglutarico) procedente del ciclo de Krebs, que se convierte en *glutamato*. Este último puede transferir el grupo amino a otras sustancias o puede liberarlo como amoníaco (NH_3). Para metabolizar y eliminar el amoníaco producido, se activa la ureagénesis (formación de *urea*). A través de la reacción citada, el hígado detoxifica la mayor parte del NH_4^+ (ion amonio) producido durante la degradación de aminoácidos al convertirlo en *urea*, que luego difunde desde los hepatocitos hacia la circulación sistémica para su posterior excreción renal. El amonio que no es metabolizado a urea por los hepatocitos se combina con *glutamato* y forma *glutamina*, que también se excreta en orina. Por su parte, los *cetoácidos* (aminoácidos ya desaminados) pueden, en la mayor parte de los casos, ingresar al ciclo del ácido cítrico y degradarse para obtener energía. Incluso algunos de ellos, como el *ácido pirúvico* (piruvato), pueden emplearse como sustratos de la *gluconeogénesis* y *glucogenogénesis*. Por el contrario, la *leusina* y *lisina* no pueden ingresar en la vía gluconeogénica porque su desaminación genera acetil CoA a partir del cual se pueden sintetizar ácidos grasos o cuerpos cetónicos y, por este motivo, son denominados *aminoácidos cetogénicos*.

¿Qué ocurre con el metabolismo de los aminoácidos durante el ayuno?

En situaciones de ayuno, una vez agotada la reserva hepática de glucógeno, el hígado emplea los aminoácidos provenientes de la proteólisis en el músculo esquelético como sustrato para la gluconeogénesis. La glucosa sintetizada en estas condiciones accede a la circulación sistémica y, en el interior de las fibras musculares ingresa en la vía glucolítica. A partir del piruvato resultante se puede generar *lactato* (ácido láctico) o bien, se le puede transferir un grupo amino desde el glutamato; dando lugar a la formación de *alanina*. Estos productos son liberados por el músculo y, como se expuso, posteriormente empleados para la síntesis hepática de glucosa. Se realimentan así dos ciclos entre el músculo y el hígado para mantener la gluconeogénesis y el aporte de glucosa a los distintos tejidos durante el ayuno: el ciclo de la glucosa-lactato (ciclo de Cori) y el de la glucosa-alanina.

Ayunos prolongados: ¿a quién recurrimos?

Si se sostiene el ayuno (durante uno o dos días) se producen una serie de adaptaciones metabólicas impulsadas principalmente por el descenso de la insulinemia, pero también por un aumento paulatino de los niveles plasmáticos de glucagón.

En primer lugar, ocurre una proteólisis acelerada y una mayor liberación de aminoácidos gluconeogénicos (principalmente alanina) desde el músculo esquelético, que se acompañan por un aumento de la captación y metabolización mediante la gluconeogénesis por parte del hígado. Por otro lado, también aumenta la actividad de la *lipasa sensible a hormonas* (LSH) del tejido adiposo (enzima que cataliza la degradación o lipólisis de los triglicéridos almacenados en los adipocitos) y, por ende; se registra un incremento de la liberación de ácidos grasos (AG) y glicerol hacia la circulación. Como se mencionó, una vez dentro de los hepatocitos el glicerol puede ingresar en la vía gluconeogénica; mientras que la β -oxidación a la que son sometidos los AG que ingresan en las células hepáticas suministra grandes cantidades de energía para la gluconeogénesis.

De esta manera, se mantiene la salida de glucosa desde los hepatocitos hacia la circulación y se asegura un valor de glucemia dentro del rango normal aun cuando su aporte exógeno se interrumpe durante varias horas.

Si la ingesta se interrumpe durante un tiempo considerable (mayor a dos días), la combinación de niveles muy bajos de insulina y marcadamente elevados de glucagón desvía el metabolismo hepático hacia la transformación del exceso de acetil-CoA (producido por la β -oxidación acelerada de AG) en *cuerpos cetónicos* (*ver más adelante*) y, en paralelo, produce una disminución progresiva de la gluconeogénesis a partir de los aminoácidos derivados de la proteólisis muscular; por lo que se evidencia además, una menor excreción renal de urea.

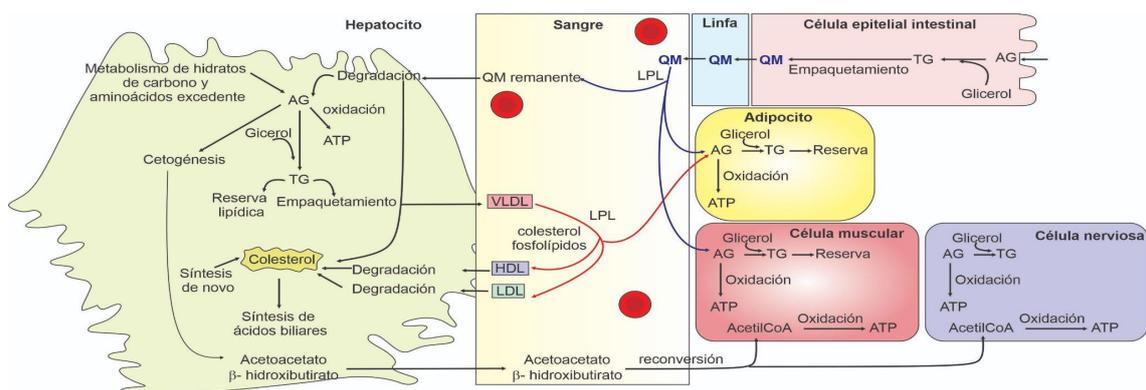
En estas condiciones, se reduce la necesidad de degradar proteínas importantes para el funcionamiento y la estructura celular; al tiempo que los cuerpos cetónicos suplen las necesidades energéticas del cerebro, cuyo metabolismo se adapta progresivamente a la oxidación de estos compuestos para cubrir la mayor parte de sus necesidades energéticas. En cuanto al resto de los órganos (incluyendo al hígado) pueden cubrir sus necesidades energéticas a partir de la oxidación de AG, aunque algunos también pueden emplear cuerpos cetónicos.

La transición de degradar proteínas a degradar lípidos permite alargar el tiempo de supervivencia en un ayuno que se prolongue durante semanas o incluso meses, siempre que haya suficientes depósitos de grasa y la ingesta de agua sea adecuada.

Función hepática en el metabolismo de los lípidos

En la **Figura 12.17** se evidencia la importancia de la función que desempeña el hígado en el procesamiento de los lípidos ingeridos y de aquellos producidos en las células del organismo.

Figura 12.17. Esquema del metabolismo lipídico



Para esto, los hepatocitos cuentan con una serie de receptores, transportadores, enzimas y adaptaciones de sus organelas que les permiten extraer lípidos desde la sangre sinusoidal y, según los requerimientos energéticos y la disponibilidad de nutrientes existentes en un determinado momento; degradarlos de inmediato, convertirlos en nuevos lípidos – que se almacenan en ellos o se empaquetan para volcarse a circulación– o incluso, en compuestos derivados de ellos; como los ácidos biliares y los cuerpos cetónicos.

AG: ácido graso, ATP: adenosina trifosfato, HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja densidad, LPL; lipoproteína lipasa, QM: quilomicrón, TG: triglicérido, VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

¿Qué ocurre con los lípidos de nuestra dieta?

Los hepatocitos obtienen el *colesterol* y los *triglicéridos* de la dieta a partir de la captación de los **quilomicrones**: *lipoproteínas* de gran tamaño formadas por un núcleo hidrofóbico de triglicéridos (un derivado de glicerol al que se le unen tres ácidos grasos mediante enlaces de tipo *éster*), fosfolípidos y *colesterol*; el cual es rodeado por *apolipoproteínas* que aumentan su hidrosolubilidad y facilitan su transporte en la linfa (no mostrado en la figura) y posteriormente en el plasma ya que, luego de ascender por el *conducto torácico* se vierten en la sangre venosa en la confluencia de las venas yugular y subclavia. Durante su pasaje por los capilares del tejido adiposo y el músculo, por acción de la *lipoproteína lipasa* (LPL) tisular (una enzima presente en la superficie de las células endoteliales), se les sustraen grandes cantidades de *glicerol* y *ácidos grasos* que, por su alta liposolubilidad, difunden a través las membranas. Una vez dentro de las células musculares y adiposas estos compuestos pueden degradarse para obtener energía o bien, sufren una re-esterificación para constituir nuevamente triglicéridos que pasan a formar parte de la reserva de lípidos.

Por lo descrito previamente, los quilomicrones llegan al hígado como “remanentes” de los quilomicrones originales con alto contenido de *colesterol*. Los hepatocitos captan estas partículas mediante un proceso de *endocitosis mediada por receptor* a través de su membrana basolateral (sinusoidal) que ocurre luego de que la apolipoproteína E (Apo E) en la superficie de la partícula remanente se une a su receptor específico. Posteriormente, se produce la degradación lisosomal de sus componentes. Las células hepáticas también pueden captar ácidos grasos que llegan a los sinusoides desde la circulación sistémica unidos a albúmina (ácidos grasos libres). Los mismos se obtuvieron previamente por la degradación, catalizada por una *lipasa*

sensible a hormonas (LSH), especialmente a la *adrenalina*; de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo (no mostrado en la figura); aunque su transporte al interior de los hepatocitos está mediado por múltiples proteínas de membrana.

¿Qué hacen los hepatocitos con los ácidos grasos?

Los ácidos grasos derivados de la degradación de los quilomicrones remanentes, así como también los AG libres, son transportados en su mayoría al interior de las mitocondrias donde son metabolizados mediante β -oxidación. El acetil-CoA resultante de este proceso continúa degradándose, de igual forma que el derivado de la glucólisis, al ingresar en el ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs) y, seguidamente, al proveer moléculas reducidas que son oxidadas durante su pasaje a través de la cadena transportadora de electrones. De esta manera, a partir de las reacciones de oxidación descritas, se producen grandes cantidades de energía bajo la forma de *adenosina trifosfato* (ATP).

¿Sabías que?

La descompensación de un cuadro de *diabetes mellitus* puede suscitar un estado de *cetosis* caracterizado por la elevación –debida al aumento de su producción hepática– de la concentración de cuerpos cetónicos en los líquidos corporales. Esto sucede porque la entrada de glucosa a las células es marcadamente escasa debido a una secreción insuficiente de insulina y, por lo tanto; los tejidos se ven obligados a emplear la oxidación de AG como fuente energética principal. En los hepatocitos, la β -oxidación acelerada produce acetil-CoA a un ritmo mayor del que puede ser consumido por el ciclo de Krebs y, en consecuencia, su exceso es empleado en la síntesis de cuerpos cetónicos. Como estos compuestos son excretados en la orina, su aparición en gran cantidad en la misma es empleada como criterio diagnóstico de esta condición. Si no se corrige oportunamente su factor desencadenante; es decir, el déficit de insulina, puede producirse una *acidemia* potencialmente mortal.

Las moléculas de *acetil-CoA* remanentes que no ingresan en el ciclo de Krebs son empleadas para la síntesis de *cuerpos cetónicos*. En principio, al condensarse dos moléculas de acetil-CoA se obtiene *acetoacetato* (*ácido acetoacético*) el cual, en sucesivas reacciones es transformado en los otros dos cuerpos cetónicos: β -hidroxibutirato y *acetona*. El tejido hepático es el único que expresa las enzimas necesarias para la *cetogénesis* y, en períodos de ayuno prolongado la síntesis de estos ácidos se ve considerablemente aumentada bajo el estímulo hormonal del *glucagón*. Una vez volcados a la circulación, el acetoacetato y el β -hidroxibutirato son captados por el cerebro, el tejido muscular y el riñón; cuyas células los reconvierten en acetil CoA que ingresa en el ciclo de Krebs. Es así como los cuerpos cetónicos proporcionan una fuente energética a estos órganos vitales aun cuando la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática se encuentran marcadamente disminuidas durante un ayuno sostenido. Por su parte, al ser un compuesto volátil, la acetona es eliminada (junto con el exceso de CO_2) a través del

aire espirado; otorgándole al aliento un aroma característicamente afrutado que puede ser útil en el diagnóstico de cuadros que cursan con una *cetoacidosis*.

Los AG en el hígado también pueden ser reesterificados con glicerol y pasar a formar parte de triglicéridos (TG) que permanecen en el interior de los hepatocitos o son incorporados en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que se exportan luego a la circulación. Los TG que se producen tras la metabolización hepática del exceso de hidratos de carbono o aminoácidos, que no pueden ser oxidados de inmediato por los tejidos o almacenadas como glucógeno o proteínas, también pueden seguir alguna de estas dos vías.

Tras su llegada a los vasos del músculo y el tejido adiposo, las VLDL son degradadas por las mismas LPL presentes en la superficie endotelial que procesan los quilomicrones; liberándose principalmente ácidos grasos que, al ingresar en los adipocitos, se re-esterifican con glicerol y son almacenados como triglicéridos o, en el caso del músculo, se metabolizan inmediatamente. Como resultado de esta actividad enzimática se generan importantes cantidades de lipoproteínas de tipo LDL –la principal forma en la que circula el colesterol en plasma– que, al arribar a la sangre sinusoidal, podrán ser endocitadas por los hepatocitos.

Entonces, ¿qué ocurre con el colesterol?

Las fuentes de colesterol del organismo incluyen el incorporado en la dieta (colesterol *exógeno*) y el sintetizado *de novo* a partir de ácidos grasos en diversas células (colesterol *endógeno*), incluidas las intestinales y hepáticas. Más tarde, este lípido puede ser secretado en la bilis o eliminarse a través de la descamación de células epidérmicas y del epitelio intestinal. Además, puede emplearse como sustrato para la síntesis de las diversas hormonas esteroideas corticosuprarrenales y gonadales; así como también ser incorporado en las membranas celulares.

De las vías de eliminación, la más importante es la conversión del colesterol a ácidos biliares en el interior de los hepatocitos y su posterior incorporación a la bilis. De lo mencionado anteriormente, se desprende el papel central del hígado en el balance del colesterol en el organismo; que se refleja en el hecho de que la tasa de excreción hepática de colesterol iguala a su tasa de producción tisular más la de su absorción intestinal.

Los hepatocitos adquieren el colesterol desde el exterior celular a través de la ya señalada captación de remanentes de quilomicrones, pero pueden incorporarlo igualmente en forma de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Por otro lado, aunque la exportación hepática de este compuesto ocurre principalmente a través de su secreción biliar bajo la forma de ácidos biliares, ésteres de colesterol o colesterol; este órgano también empaqueta parte de este lípido, independientemente de su origen, en lipoproteínas VLDL, que luego son exportadas a la circulación sistémica.

A medida que la LPL digiere las partículas de VLDL sobre la superficie endotelial, parte del colesterol y fosfolípidos que las constituían es transferido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), una lipoproteína constituida por colesterol, fosfolípidos, triglicéridos y una gran cantidad de apolipoproteínas; y luego, la enzima *lecitina-colesterol-aciltransferasa* (LCAT) localizada en

su superficie transfiere un grupo *acilo* de la lecitina al colesterol, produciendo un *éster de colesterol* (EC). Las HDL enriquecidas en EC son captadas por un receptor específico presente en la membrana basolateral de los hepatocitos; aunque también existe una enzima plasmática que media la transferencia de EC desde las HDL hacia las VLDL y LDL que, como se señaló, son endocitadas por el receptor hepático para LDL. El colesterol que ingresa a los hepatocitos a través de estas dos vías, y que fue sustraído en los tejidos periféricos es, en gran medida, excretado a nivel biliar.

¿Sabías qué?

Cuando los niveles de HDL en plasma son bajos, este proceso se ve afectado y existe un aumento del riesgo cardiovascular por una mayor propensión a la aterosclerosis.

El hígado metaboliza la bilirrubina circulante

Los *macrófagos* del *sistema reticuloendotelial*, residentes en los tejidos de todo el organismo, fagocitan la *hemoglobina* (Hb) liberada por los eritrocitos senescentes cuando su membrana celular se rompe debido a su fragilidad. Una vez dentro de los fagocitos, esta proteína se escinde en moléculas de *globina* y grupos *hemo*. Los últimos continúan degradándose, liberando hierro libre (que circula en plasma unido a la *transferrina*) y una cadena recta derivada de la estructura en forma de anillo del grupo *hemo* denominada *biliverdina* que es transformada inmediatamente en *bilirrubina libre* o *no conjugada*. Como se trata de un compuesto demasiado hidrofóbico para circular libre en un medio acuoso como el plasma, tras acceder a la circulación, la bilirrubina libre se une reversiblemente a la albúmina. De esta manera, es transportada hasta el hígado, cuyos hepatocitos la captan y la conjugan en el interior del retículo endoplasmático (RE) con uno o dos residuos de *ácido glucurónico*; convirtiéndola en bilirrubina conjugada o glucurónido de bilirrubina, que es más hidrosoluble y puede cuantificarse en plasma como bilirrubina directa. Esta molécula es secretada a la bilis a través de la membrana apical de los hepatocitos mediante una bomba que la transporta activamente hacia la luz canalicular. En la luz intestinal, las bacterias del íleon terminal y el colon convierten nuevamente parte de esta bilirrubina conjugada en bilirrubina libre y finalmente, en *urobilinógeno*. Al producirse la absorción duodenal de casi la cuarta parte del urobilinógeno producido, el mismo es transportado hacia el hígado a través de la circulación portal y es captado por los hepatocitos que, posteriormente, lo secretan hacia la bilis junto con la bilirrubina que conjugaron previamente. En cambio, si el urobilinógeno permanece en el colon, es modificado a *estercobilina* (el principal pigmento de las heces) mientras que, si se produce su pasaje a la circulación sistémica, se filtra en los glomerulos y, tras su oxidación en la luz tubular es excretado en la orina como urobilina, el compuesto que confiere a la orina su color amarillo característico.

El hígado metaboliza y almacena vitaminas liposolubles

La vitamina A presente en los alimentos (también denominada *β-caroteno*) es particularmente abundante en el hígado de pescado, los huevos, la mantequilla y la leche entera; aunque las zanahorias, el boniato y otros vegetales amarillos también son buenas fuentes de este carotenoide. Al igual que las vitaminas D, E y K de la dieta; se absorbe en el intestino y luego es transportada en VLDL o quilomicrones recién sintetizados. Tras la hidrólisis parcial periférica de sus triglicéridos, los quilomicrones remanentes son captados por el hígado. En el hepatocito, el procesamiento de estas partículas libera *retinol*; que puede ser transportado a los sinusoides ligado a proteínas; aunque una parte también puede permanecer en el hepatocito o ser transportada a las *células estrelladas* (de Ito), lugar de almacenamiento de >80% de la vitamina A hepática. El retinol también puede ser convertido en *ácido retinoico*, que desempeña un papel fundamental en la fototransducción en la retina y en los procesos de proliferación y diferenciación celular que ocurren durante el recambio normal de las células epiteliales y el desarrollo embrionario.

Aunque las células cutáneas sintetizan vitamina D₃ (colecalfiferol) bajo la influencia de la luz ultravioleta; la misma también puede incorporarse a través de los alimentos, sean estos de fuentes animales (D₃) o vegetales (D₂). En cualquier caso, el primer paso en la activación de la vitamina D es su hidroxilación en el hígado, catalizada por la enzima *citocromo P-450*. A esta reacción le sigue una segunda hidroxilación en el riñón, dando como resultado final 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), la forma activa de la vitamina D que regula la reabsorción intestinal, renal y ósea de calcio. La inactivación de la 1,25-dihidroxivitamina D también tiene lugar en el hígado tras la hidroxilación del carbono 24, mediada por otra enzima citocromo P-450.

La vitamina E liposoluble está presente en los aceites vegetales y huevos, siendo especialmente abundante en el germen de trigo. Es absorbida por el intestino principalmente en forma de *α-* y *γ-tocoferol* e incorporada en los quilomicrones y en las VLDL con otros productos de la digestión de los lípidos de la dieta. En el proceso de degradación periférica que sufren los quilomicrones, parte de la vitamina E es transferida a los tejidos periféricos, en los cuales desempeña un papel antioxidante al destruir los radicales libres del oxígeno (previene las lesiones oxidativas de los lípidos de las membranas. El *α-* y *γ-tocoferol* restante de los quilomicrones remanentes es transportado al hígado, donde el *α-tocoferol* es secretado de nuevo como un componente de VLDL y el *γ-tocoferol* es metabolizado.

La Vitamina K puede adquirirse mediante el consumo de hojas verdes, pero también es producida por las bacterias intestinales. Esta vitamina es un cofactor fundamental para la *γ-carboxilación* catalizada por la *γ-glutamylcarboxilasa*, enzima presente en el RE de los hepatocitos, de algunos residuos de glutamato en los *factores de coagulación II, VII, IX y X*; por lo que su déficit puede acarrear un trastorno hemorrágico de severidad variable.

El hígado almacena hierro y cobre

El cobre (Cu) es un *elemento traza* esencial para el funcionamiento de *cuproenzimas* como la *citocromo C oxidasa* (una de las enzimas de la cadena transportadora de electrones mitocondrial) y la *superóxido-dismutasa* (una de las enzimas que inactiva los radicales libres producidos por el metabolismo celular normal). Aproximadamente la mitad del cobre de la dieta se absorbe en el yeyuno y alcanza el hígado a través de la sangre portal, principalmente unido a albúmina. El ingreso de cobre a través de la membrana basolateral del hepatocito está mediado por una proteína transportadora de cobre. El metal se une posteriormente a tipos específicos de proteínas intracelulares que lo dirigen hacia la vía adecuada, ya sea para su incorporación en *cuproenzimas*, su excreción biliar o su pasaje al torrente sanguíneo; donde cerca del 95% del Cu plasmático se fija a la *ceruplasmina*. Por otro lado, más del 80% del cobre absorbido cada día es excretado en la bilis unido a *proteínas de unión al Cu*; no obstante, esta fracción no participa en la circulación enterohepática debido a que el intestino delgado no puede reabsorber los complejos Cu-proteína secretados. El hierro (Fe) de la dieta es absorbido por la mucosa duodenal y después es transportado en el torrente sanguíneo unido a *transferrina*. La entrada de hierro a través de la membrana sinusoidal del hepatocito está mediada por receptores específicos de transferrina en la superficie celular y una vez dentro, puede formar parte de una pequeña reserva de hierro soluble que participa principalmente en reacciones enzimáticas intracelulares implicadas en el transporte de electrones. Sin embargo, como este metal libre en exceso es tóxico para la célula, la mayor parte del Fe intracelular se encuentra formando complejos con la *ferritina*.

Los hepatocitos también desempeñan un papel crítico en el balance del hierro al sintetizar y secretar *hepcidina*, un péptido que inhibe la expresión de la proteína exportadora de Fe *ferroportina* en las células del epitelio duodenal y en los macrófagos del sistema retículoendotelial. Por tal motivo, un aumento de la concentración plasmática de hepcidina bloquea la liberación de hierro a la circulación y promueve su almacenamiento en los enterocitos duodenales y en el interior de los macrófagos. La expresión del gen que codifica la hepcidina, aumenta con la carga de hierro en la dieta y por las citocinas inflamatorias. Por el contrario, disminuye con la anemia y la hipoxia; situaciones en las que es necesaria una mayor circulación de hierro para aumentar la eritropoyesis.

¿Sabías qué?

Las patologías que afectan a la excreción biliar de cobre resultan en la acumulación hepática de cobre, sobre todo en los lisosomas de los hepatocitos, con la posterior elevación de la concentración plasmática de cobre.

¿Sabías que?

En la *hemocromatosis*, una enfermedad autosómica recesiva en la que la regulación de la absorción de hierro no se encuentra acoplada con los niveles totales almacenados en el organismo, la acumulación de este metal en los hepatocitos puede provocar un gran daño hepático.

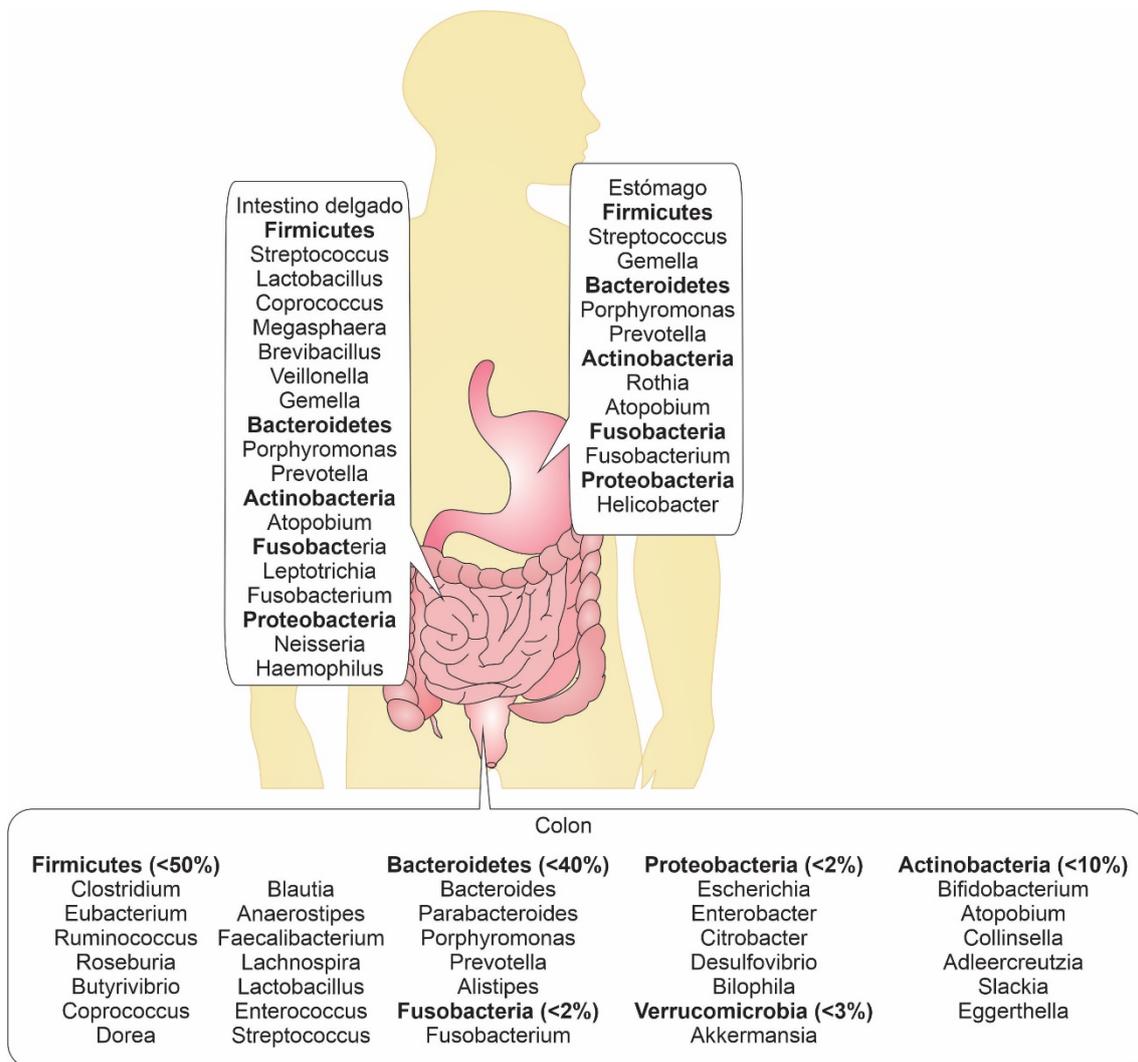
En el hígado se produce la biotransformación de múltiples compuestos

Como se adelantó, una de las funciones principales del hígado es la metabolización y detoxificación de múltiples compuestos endógenos y exógenos. Sin embargo, muchos otros compuestos sufren reacciones de biotransformación que, generalmente, ocurren en tres etapas o fases. Durante las reacciones de *fase I* se añade al sustrato un átomo de oxígeno aumentando, por tanto, su hidrosolubilidad. Las reacciones de este tipo incluyen, entre otras, la *hidroxilación*, la *desalquilación* y la *deshalogenación* de los compuestos; y son catalizadas en gran medida por *citocromos P-450* presentes en el RE. Estas proteínas son enzimas que poseen un grupo *hemo* que les permite transportar electrones. Una vez modificados de esta manera, si bien algunos pueden excretarse directamente; se aumenta aún más la polaridad de los sustratos mediante las reacciones de *fase II*, en las cuales se los conjugan con una molécula muy hidrofílica como *glucuronato*, *sulfato* o *glutación*. Como se señaló, la glucuronidación de los ácidos biliares y la bilirrubina es un paso esencial para su excreción biliar. Otras formas de conjugación son la *metilación*, la *acetilación* y la conjugación, como en el caso de los ácidos biliares, con aminoácidos, como taurina, glicina o glutamina. Finalmente, en la *fase III*, el compuesto ya conjugado es transportado hacia el espacio extracelular a través de la membrana sinusoidal o canalicular. En este pasaje participan transportadores con una amplia especificidad por el sustrato; por ejemplo, la proteína que transporta la bilirrubina conjugada a través de la membrana canalicular también puede transportar otras sustancias conjugadas, como fármacos y xenobióticos previamente conjugados con glutación; y las bombas presentes en la membrana sinusoidal posibilitan, además de la salida de sales biliares conjugadas, el pasaje de esteroides y ciertos fármacos conjugados hacia la sangre sinusoidal; de modo que, al volcarse a la circulación sistémica y ser filtradas por los riñones, parte de estas sustancias es excretada por orina.

Microbioma y microbiota intestinal

La microbiota intestinal se define como la comunidad de microorganismos vivos que residen en el tubo digestivo. Son billones de bacterias (principalmente anaerobias), virus, hongos levaduras y arqueas. Su número supera por 10 veces al número de células que conforman todo nuestro cuerpo, teniendo un peso equivalente a casi 2 kg. La densidad de microorganismos va en aumento desde la boca hasta el colon, en donde alcanzan su mayor concentración.

Figura 12.18. Distribución de la microbiota en el tracto intestinal

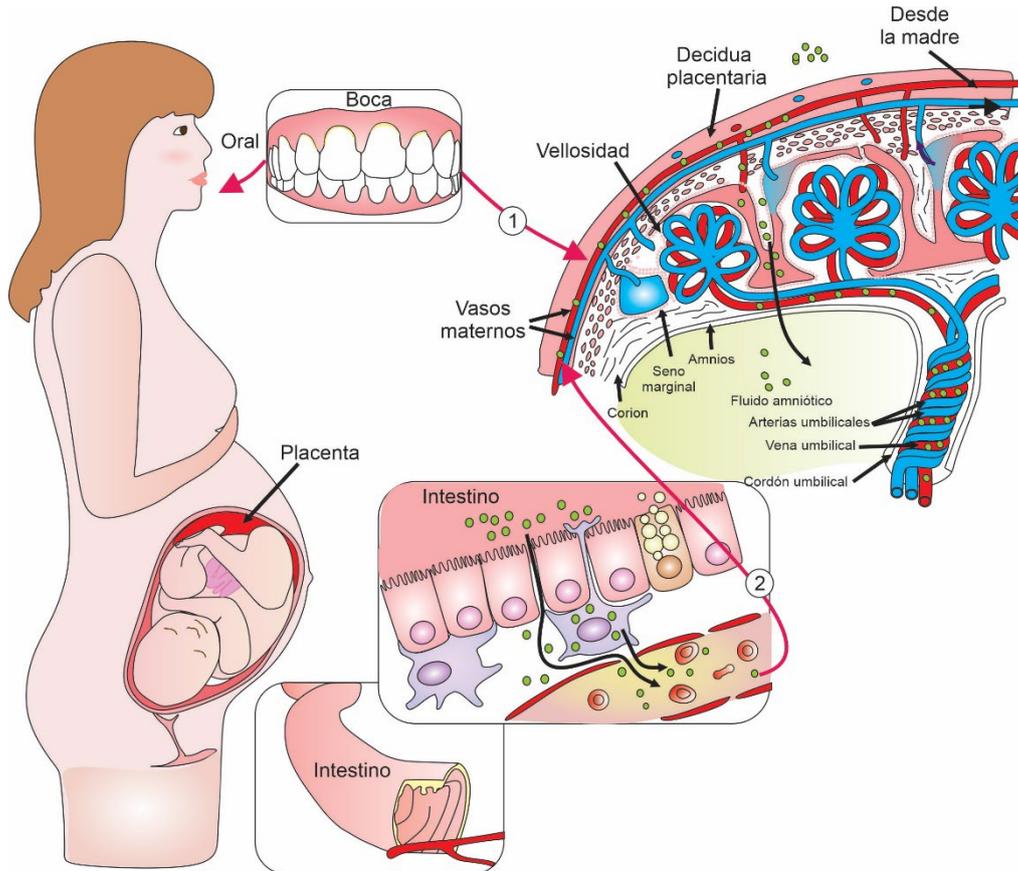


Listado de los diferentes microorganismos que habitan el sistema gastrointestinal.

Como se puede apreciar en la **Figura 12.18**, la microbiota se compone principalmente de 3 *phylum* bacterianos: actinobacterias, firmicutes y bacteroidetes (conformando entre las 3 el 90% del total).

La composición de esta comunidad de microorganismos intestinales comienza a constituirse desde la etapa fetal. La primera colonización por microorganismos (prenatal) se da cuando el feto habita el útero materno; siendo tres las vías de colonización principales: a través de la migración de microorganismos desde la boca, el intestino y la vagina maternos (**Figura 12.19**).

Figura 12.19. Vías de colonización intrauterinas



Vías de colonización microbiana durante la vida intrauterina (intestinal, bucal y vaginal materna) que atraviesan la placenta.

Una segunda colonización ocurre en el momento del parto; hecho que se evidencia por la diferencia en el tipo de microorganismos de los niños que nacen por vía vaginal (microbiota de intestino y vagina materna), respecto a los que nacen por cesárea (microorganismos de la piel materna principalmente).

Luego, la lactancia materna, o su ausencia, es un factor vital que determinará las características de esta microbiota en pleno desarrollo. La leche materna contiene múltiples elementos. Algunos cumplen funciones nutricionales (macro y micronutrientes) y otros, inmunitarias. Dentro de esta compleja secreción materna existen microorganismos que son transmitidos por esta vía, siendo la leche materna un alimento con microorganismos y células inmunitarias vivos. A su vez, la leche materna aporta ciertos oligosacáridos, que son hidratos de carbono que tienen como único fin servir de sustrato energético para que la microbiota del bebé se desarrolle adecuadamente, es decir; “la leche materna alimenta la microbiota del bebé”. Por estos motivos, y varios más, la lactancia materna es fundamental en los procesos de crecimiento y desarrollo normales.

La alimentación complementaria (incorporación de alimentos sólidos) también es un modulador decisivo de las propiedades de la microbiota en pleno desarrollo. La incorporación de alimentos con fibra (principalmente vegetales integrales) permite que lleguen al intestino sustra-

tos energéticos que serán fermentados por los microorganismos que residen allí. Dichos elementos promueven la multiplicación de bacterias saludables y disminuye la multiplicación y desarrollo de patógenos. Es por este motivo que en una dieta saludable es indispensable la incorporación de vegetales integrales (frutas, verduras, cereales integrales, legumbres, frutos secos, semillas).

Los hábitos de higiene, medicamentos y varios fármacos; se encargarán de continuar “moldeando” la microbiota. Por ejemplo, varios antibióticos la perjudican al favorecer el desarrollo de patógenos.

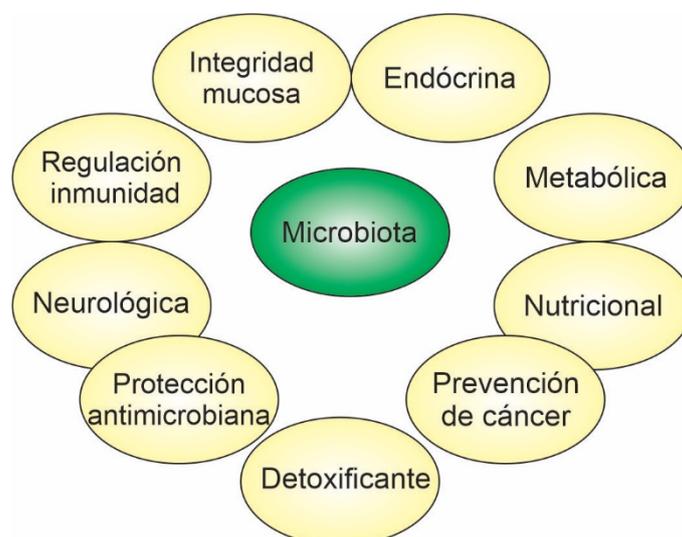
Se estima que a los tres años de edad, esta comunidad de microorganismos forma un patrón estable que se mantendrá así a lo largo de la vida; aunque siempre puede sufrir alteraciones dependiendo de la dieta, el descanso, el ejercicio y varios factores más.

Las poblaciones con alto consumo de vegetales integrales suelen tener una microbiota más saludable y diversa (más variada) respecto a aquellas cuya dieta contiene menor cantidad de fibra y vegetales.

La microbiota tiene múltiples funciones en nuestra fisiología. En condiciones saludables, llevamos una relación simbiótica; lo cual significa que nos podemos beneficiar (o perjudicar) mutuamente en nuestro desarrollo vital.

A modo de resumen, la microbiota cumple las siguientes funciones (**Figura 12.20**):

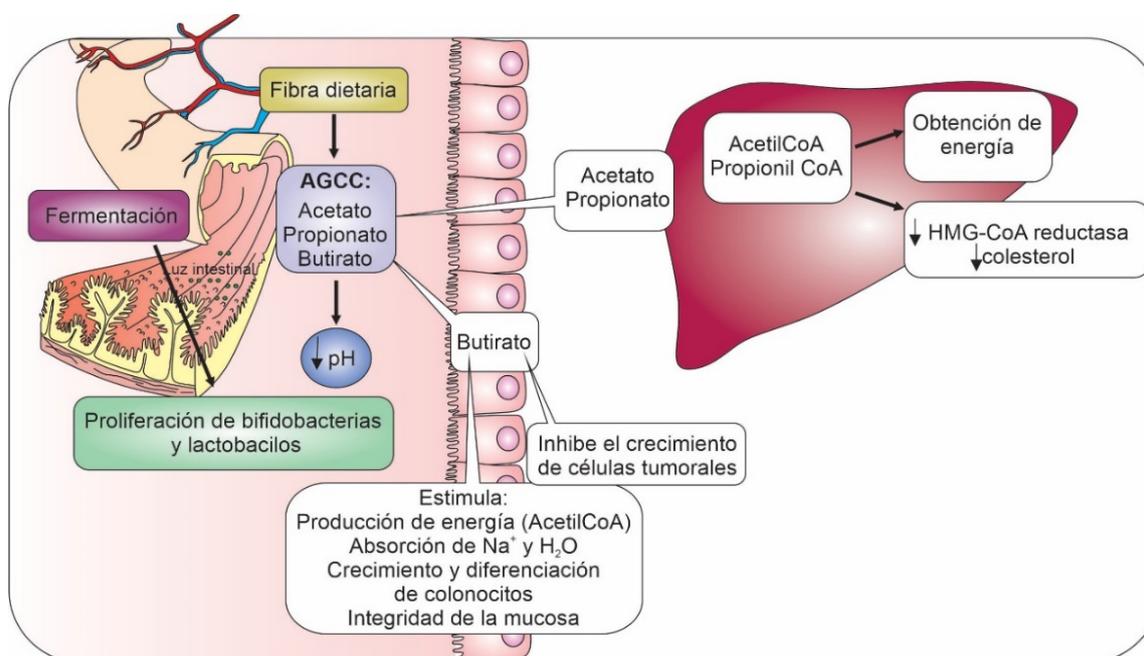
Figura 12.20. Funciones de la microbiota



- **Metabólicas:** la microbiota se encarga de fermentar parte de la fibra alimentaria. Producto de esta fermentación surgen múltiples metabolitos, siendo los más conocidos los ácidos grasos de cadena corta con menos de 6 carbonos (AGCC); tales como el acetato (2 carbonos), propionato (3 carbonos) y butirato (4 carbonos). Estos AGCC cumplen decenas de funciones a nivel local (en las células intestinales) y sistémico. El acetato es absorbido y vía porta llega al hígado donde sirve como precursor del Acetil-CoA utilizado como sustrato energético. Junto con el propionato, representan hasta el 10% de la fuente de energía total del cuerpo. El pro-

pionato, al igual que el acetato, también puede ser precursor energético (propionil-CoA); pero además, disminuye la síntesis del colesterol actuando sobre la HMG-CoA reductasa, enzima clave (limitante) en la síntesis de colesterol endógeno. El butirato estimula la secreción de incretinas intestinales, regulando el apetito a nivel del SNC; y también la liberación de hormonas como la insulina a nivel pancreático. Por otra parte, el butirato también es fuente de energía directa para los colonocitos, con lo cual mejora directamente su crecimiento, desarrollo y diferenciación; evita la proliferación de células tumorales; mantiene la integridad de la mucosa y mejora la absorción de solutos como sodio (**Figura 12.21**).

Figura 12.21. Funciones de los Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)



El acetato, propionato y butirato son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que llegan al hígado y desencadenan diferentes reacciones protectoras.

- **nutricionales:** más allá de lo expuesto anteriormente, la microbiota sintetiza vitaminas como los folatos (vitaminas B9) y vitamina K; y aumenta la biodisponibilidad de los polifenoles de la dieta ya que éstos suelen encontrarse unidos a la fibra dietaria. Al ser fermentada, parte de los polifenoles se separan de la fibra y logran ser absorbidos a nivel intestinal. Así, estas sustancias ejercen importantes efectos antioxidantes en el organismo.

- **inmunológicas:** la mucosa del intestino se encuentra en permanente contacto con la microbiota. La inmunidad de la mucosa intestinal debe desarrollar “tolerancia inmunológica” para poder diferenciar microorganismos comensales de patógenos y a su vez, no activarse intensamente ante la gran variedad y cantidad de antígenos alimentarios. El contacto con la microbiota desde antes de nacer es fundamental para poder desarrollar fisiológicamente esta tolerancia. El contacto estrecho de los microorganismos comensales (microbiota sana) con las células del sistema inmune de la mucosa facilita esta modulación inmunitaria, permitiendo el desarrollo de un ambiente inmunitario “antiinflamatorio”, en donde se desarrollan principalmente

linfocitos T reguladores y T colaboradores del tipo 2. Este proceso es fundamental para el resto de la vida del individuo.

Por otro lado, la propia microbiota compite por los sitios de adhesión intestinal con microorganismos patógenos y genera sustancias antimicrobianas que regulan el desarrollo de los mismos.

Cuando la microbiota se encuentra en un equilibrio saludable, la denominamos *microbiota eubiótica*. Por el contrario, si sufre alteraciones que modifiquen este equilibrio saludable (para sí misma y para el huésped), la denominamos *microbiota disbiótica*. Esta disbiosis intestinal genera activación permanente del sistema inmune local (de la mucosa) y a su vez, inflamación sistémica. Es por ello que la disbiosis microbiana se relaciona con la génesis y progresión de múltiples patologías tales como cáncer, diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes, neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias intestinales, etc.

La sumatoria de los microorganismos, su material genético y sus metabolitos (como los AGCC) constituyen en conjunto el *microbioma intestinal*. Este término resulta de suma importancia ya que, muchas veces varían los tipos de microorganismos entre individuos, pero los productos generados por la microbiota son muy similares. Es por este motivo que últimamente los trabajos de investigación se centran principalmente en el análisis del microbioma, y no solo de la microbiota.

El estudiante podrá encontrar material audiovisual realizado por el docente de la Cátedra de Fisiología *Eric Crocci* en el siguiente link: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128333>.

Referencias

- Boron, W y Boulpaep, E. (2017). Fisiología médica. España: Elsevier.
- Hernandez, A. (2017). Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Argentina: Panamericana.
- Guyton, AC y Hall, JE. (2016). *Fisiología Médica*. España: Elsevier.
- Scacchi, P. (1993). Fisiología Digestiva. Argentina: Edición del autor
- Reyes Toso C. (2008). *Fisiología Humana Aplicada a las Ciencias de la Salud*. Argentina: La librería de la Ciencia.

CAPÍTULO 13

Metabolismo, regulación de la ingesta y tejido adiposo como órgano endocrino

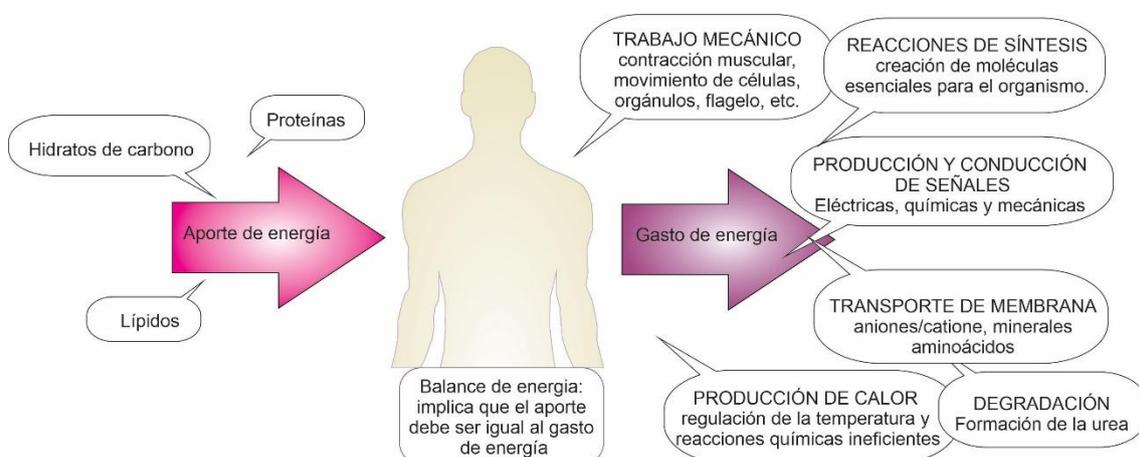
Juana Inés Garay

La homeostasis nutricional supone el conjunto de procesos fisiológicos implicados en los mecanismos de digestión, absorción de los nutrientes, almacenamiento de estos, así como su utilización y consiguiente gasto cuando proceda. Esto ocurre con el objetivo de permitir un crecimiento adecuado en talla, y peso durante la infancia y la adolescencia, para que, en etapas posteriores, como la adultez y vejez, se logre tener un peso adecuado y por consiguiente un buen estado de salud.

El proceso de homeostasis nutricional tiene su inicio con la ingestión de alimentos y su posterior digestión, absorción de las sustancias nutritivas, donde participan numerosas enzimas y hormonas gastrointestinales. A la par de estos procesos se lleva a cabo el llenado de distribución de los depósitos de glucógeno hepático y muscular, así como el depósito de triglicéridos en el tejido adiposo en la fase posprandial.

Este ciclo tiene su continuación con la fase de ayuno en la que para obtener el aporte de nutrientes necesarios se pondrán en marcha distintos procesos metabólicos (lipólisis, glucogenólisis, gluconeogénesis) atendiendo al gasto energético. En este punto entonces sabemos que la homeostasis nutricional dependerá del equilibrio entre el aporte y el gasto de energía. El aporte proviene en nuestro caso, de la alimentación; mientras que, como muestra la **Figura 13.1**, hay diferentes maneras de gastar la energía.

Figura 13.1. Equilibrio entre el aporte y el gasto de energía



Homeostasis nutricional: el aporte (dieta) debe ser igual al gasto de energía.

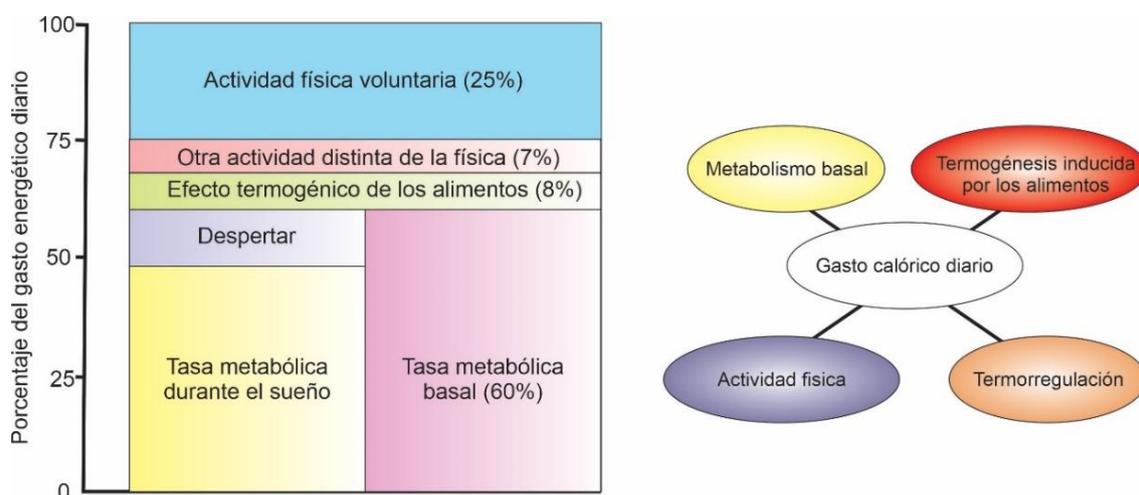
Debemos establecer una diferencia entre el gasto ligado a los procesos de mantenimiento del organismo como los mencionados en la **Figura 13.1** y al que llamaremos metabolismo basal, de aquel gasto derivado de la actividad física, crecimiento, acción dinámica específica de los alimentos (termogénesis inducida por los alimentos), y la energía perdida a través de las secreciones y fluidos corporales (orina, heces y sudor) para mantener la temperatura corporal (proceso conocido como termorregulación) que en su conjunto determinan el gasto calórico diario (GCD).

Entonces podríamos preguntarnos ¿en que gastamos la energía durante nuestro día?

El gasto calórico diario (GCD) está determinado por, como ya fue explicado, el metabolismo basal, la termorregulación, la termogénesis inducida por los alimentos y la actividad física. Si sumamos estos 4 factores tendremos que en promedio el GCD es de aproximadamente 3000Kcal/día.

En la **Figura 13.2** se enumeran los tipos de gastos energéticos que condicionan el gasto energético diario de una persona.

Figura 13.2. Gasto calórico diario



El gasto calórico diario se compone del metabolismo basal + la termogénesis inducida por los alimentos + la actividad física y la termorregulación. En el cuadro de la izquierda se agregan los porcentajes que representan cada tipo de gasto.

En las siguientes líneas explicaremos cada uno de los componentes del gasto calórico diario.

Metabolismo basal

Es el consumo de energía necesario para mantener las funciones vitales y la temperatura corporal; dependiendo del estilo de vida. Es el principal determinante del GCD, representando entre el 45% al 70% del GCD de una persona. Está determinado por factores fisiológicos como la edad, al sexo, la composición y el tamaño corporal. El metabolismo basal (MB) aumenta desde el nacimiento hasta la pubertad, disminuyendo en la edad adulta. La década en la vida en la que se inicia un descenso más notorio en la tasa metabólica basal es a partir de los 40

años en los varones y de los 50 años en las mujeres. Esta disminución se explica fundamentalmente por la disminución que se da en el envejecimiento de los tejidos que poseen mayor actividad metabólica. Por otro lado, el embarazo y lactancia son periodos de la vida donde priman procesos anabólicos y por lo tanto, el MB aumenta hasta 15% en relación a los valores habituales para la mujer fértil.

Con respecto a factores hormonales, y como se detalla en el *Capítulo 15*, las hormonas tiroideas son importantes reguladoras del MB. Así, en estados de hipertiroidismo existe un aumento del MB; mientras que ocurre lo opuesto en estados de hipotiroidismo. Por último, factores genéticos son un condicionante de respuesta metabólica individual, aunque aún no están claramente identificados, varios polimorfismos genéticos se asocian a una disminución en el gasto energético en condiciones basales.

Con respecto a factores ambientales, la temperatura y humedad externas influyen en el metabolismo basal, y es por eso por lo que la medición de este debe hacerse en condiciones ideales de temperatura y humedad.

Termogénesis inducida por los alimentos

Es la energía que el organismo gasta durante los procesos de digestión y absorción de los alimentos. Depende del tipo de alimento. Así, las proteínas tienen un gasto mayor que el de los carbohidratos y el de los lípidos. Es decir, cada vez que ingerimos un alimento, al aporte de energía que nos brinda debemos restarle lo que gastamos en digerirlo y absorberlo.

Termorregulación

Como dice la palabra, es la energía que gasta el organismo en mantener la temperatura corporal constante. Como se estudiará en el *Capítulo 23*, el centro integrador en la regulación de la temperatura corporal es el hipotálamo.

Actividad física

Es el parámetro más variable del GCD. Claramente depende del tipo y la duración de actividad física que realice la persona, a mayor actividad física, mayor será el GCD. Un aspecto importante para resaltar es que posterior al ejercicio se siguen perdiendo calorías, proporcionalmente al ejercicio realizado. Además, de manera indirecta la actividad física regular influirá en el MB, porque a mayor masa magra, mayor MB (y a mayor ejercicio físico mayor es la adquisición de masa magra).

Ahora sabemos en qué gastamos la energía, pero ¿de dónde proviene nuestro aporte energético?

Proviene de la alimentación. Los alimentos son los que nos aportan energía. Por ello es por lo que cada tipo de alimento tiene un *valor calórico*. Esto es las calorías que nos aportan un gramo de cada macronutriente: cercano a 4 Kcal/gramo para carbohidratos y proteínas, y 9 kcal/gramo para los lípidos.

Pero la alimentación no es un simple mecanismo homeostático de aportes que igualen a los gastos, sino que está determinada por una variedad inmensa de factores. Actualmente se sabe que la regulación de la ingesta de alimentos no solo está mediada por factores endógenos centrales y periféricos sino también por factores como la composición de macronutrientes de la dieta, la actividad física y factores ambientales como la exposición a alimentos con carácter hedónico, y altamente agradables, la textura de estos, masticación o procesamiento oral de las comidas, tamaño de los platos y la porción del alimento, entre otros.

La alimentación es un proceso transversal a la vida del ser humano, que está mediado por componentes fisiológicos y ambientales. Antes de adentrarnos en los diferentes factores que influyen en nuestra conducta alimentaria, distinguiremos dos conceptos: hambre y apetito. La sensación de hambre se relaciona con la necesidad urgente de ingerir alimentos, influida además por señales fisiológicas como hipoglucemia, contracciones gástricas, y aumentos de ruidos intestinales. En cambio, el apetito por su parte corresponde al deseo psicológico por comer alimentos concretos, más asociado con experiencias sensoriales y emotivas, sin asociación con las anteriores señales fisiológicas de hambre.

Ahora sí, ¿qué factores influyen en nuestra conducta alimentaria?

Existen muchos factores que influyen en nuestra conducta alimentaria. Algunos de ellos relacionados funcionalmente con el aparato digestivo y el metabolismo, pero otros lejanos aparentemente en función.

Enumeraremos algunos ejemplos, buscando despertar la curiosidad por el presente tema y mostrar la complejidad que tiene su regulación.

- Sueño: se han presentado varias explicaciones para describir el vínculo entre el sueño y la mayor ingesta de alimentos: el tiempo adicional despierto que aumenta la oportunidad de comer, el aumento de la ghrelina (*ver más adelante*), con su posterior estímulo del centro del apetito y la reducción de las hormonas promueven la saciedad, la termorregulación alterada y el aumento de la fatiga, lo que se traduce en menor nivel de actividad física.

- Tamaño y color del plato: servir en platos más chicos puede ayudar visualmente al cerebro. Según datos y observaciones, en los últimos 30 años el tamaño de los platos aumentó en un 36%, lo que se traduce en porciones más grandes y mayor ingesta calórica.

Composición nutricional de la dieta. Las características organolépticas de los alimentos influyen sobre los factores sensoriales del organismo. El sistema de corto plazo se encarga de regular el apetito o inicio y finalización de comidas individuales, contribuyendo durante el proceso final de la ingesta. Los diversos estudios realizados indican que al comenzar la alimentación existe la interacción entre circuitos de comunicación neuronal entre el hipotálamo, el tálamo, la amígdala, el hipocampo, al igual que en varias áreas de la corteza cerebral que proyectan aferencias sobre neuronas productoras de señales moleculares centrales que integran la conducta alimentaria.

Los reflejos de salivación, masticación y deglución se encargan de favorecer la ingesta de alimentos, mientras que los receptores de las papilas gustativas detectan el sabor y consistencia de estos. Los receptores orales detectan la cantidad de alimento consumida y envían señales de inhibición a los centros hipotalámicos para que cese la ingesta. Paralelamente, la contracción gástrica es el factor gastrointestinal más importante que genera la sensación de hambre.

- Señales sensoriales como color, textura, olor y empaque de alimentos: la experiencia sensorial, vinculada a aspectos como el color, la textura y el olor. Así como asociamos emociones emotivas y de la memoria con los alimentos, comidas o preparaciones también determinan la selección y posterior ingesta de alimentos. De acuerdo con lo descrito, las características sensoriales de los alimentos pueden determinar las preferencias, el tamaño de la porción y la sensación de saciedad e incluso facilitar el aprendizaje dietético. Asimismo, se ha identificado que aspectos como la temperatura ambiental, la luz, el sonido o la realización de actividades alternativas como ver la televisión o trabajar en la computadora pueden influir sobre la ingesta de alimentos y la capacidad de respuesta o percepción de saciedad. Los receptores sensitivos que permiten la comunicación con el medio ambiente externo son determinantes en la elección y consumo de alimentos. Participan tanto para estimular como para inhibir la ingesta de alimentos. El aspecto y color de los alimentos induce a un individuo a consumirlos o no. Con base a conductas aprendidas y experiencias previas se ingieren alimentos con buena apariencia que se sabe son comestibles y no dañinos para la salud. Además, el olfato es esencial para la conducta alimenticia, sirve para localizar la comida, valorarla palatabilidad, el estado de conservación, la presencia de toxinas y elementos extraños. El gusto es el factor que mayor influencia tiene sobre la conducta alimentaria. En general se prefieren los alimentos dulces, salados y agrios sobre los amargos, porque lo amargo se asocia con sustancias tóxicas como los alcaloides.

- Contenido de fibra y carbohidratos resistentes en la digestión: los granos integrales, las frutas, y las verduras han demostrado su alto potencial para reducir el riesgo de obesidad, enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Un posible mecanismo detrás de los beneficios del grano integral específicamente es la fermentación intestinal de la fibra dietética. Y otro beneficio que tendría la fibra dietética es la producción de ácidos grasos de cadena mediana (AGCM), que estimularía la producción de hormonas supresoras del apetito como GLP1 y PYY (*ver más adelante*).

- Existen factores metabólicos que influyen en la iniciación de la ingesta. Un descenso de la glucemia del 12% en momentos del inicio de la sensación de hambre, al parecer ocasionado por incremento de la insulina plasmática, mediada por el nervio vago y en respuesta a una señal originada en las células sensibles a la glucosa del hipotálamo lateral y del núcleo ventromedial, que al detectar el descenso de la glucemia inician descargas con mayor frecuencia. Previo al inicio de la alimentación espontánea existe una disminución en la oxidación de carbohidratos detectada por las células glucosensibles hipotalámicas, que inducen la ingesta alimenticia y aumentan la oxidación de los carbohidratos. La inhibición del metabolismo de gluco-

sa o de los lípidos, incrementa la expresión de la hormona concentradora de melanina, un péptido orexígeno que se produce en el hipotálamo lateral.

- Rol hedónico de los alimentos o comidas: el término apetito hedónico, se refiere a la preocupación y el deseo de consumir alimentos con fines de placer y ausencia de hambre física. Entonces, la conducta alimentaria no está regulada solamente por mecanismos homeostáticos, sino que intervienen otros factores de tipo emocional, sensorial, mecánicos y cognitivos que han sido identificados y en conjunto se han denominado Sistema hedónico.

- Rol de la actividad física: cuando las personas cambian de estado activo a un estado sedentario no hay la regulación negativa de la ingesta de alimentos, consecuente a la reducción del gasto de energía, el resultado será un balance energético positivo y el potencial aumento de peso.

Se ha demostrado una respuesta hormonal aguda frente al ejercicio en el cual, después de la realización de ejercicio de resistencia superior al 60% del consumo de VO₂ pico, se observa una percepción del apetito reducida durante los 30 a 60 minutos posteriores a la actividad, esto se ha denominado “anorexia inducida por el ejercicio”, un efecto inducido por una supresión en los niveles de ghrelina y elevaciones en las concentraciones de péptido similar al glucagón (GLP1) y poli péptido YY (PYY).

¿Hay diferentes vías para regular a corto y a largo plazo el apetito?

La respuesta es sí. El sistema que controla el balance energético posee dos componentes: uno a largo plazo y otro a corto plazo. El sistema, en el corto plazo, se encarga de regular el apetito inicio de la conducta individual. El sistema a largo plazo involucra la regulación del balance energético del organismo a través de la liberación de factores de adiposidad como la leptina e insulina.

¿Quién es el centro que regula todas estas sensaciones?

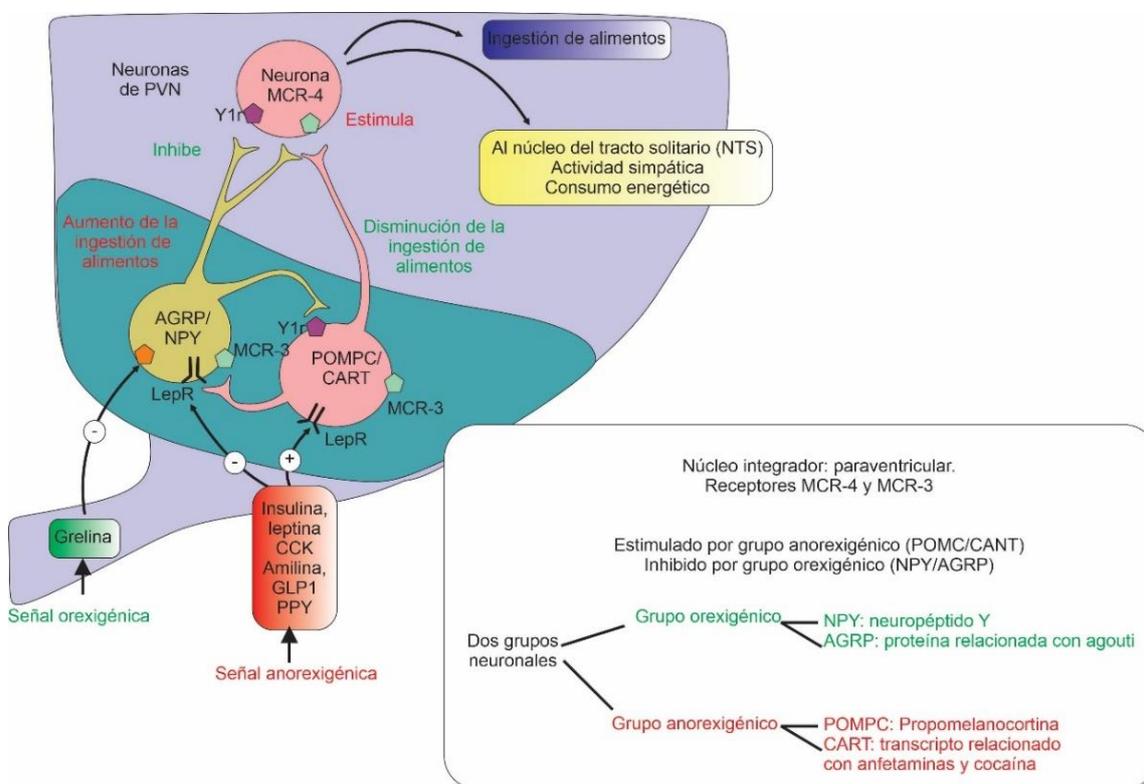
Todas estas sensaciones y señales, centrales y periféricas, a corto y a largo plazo, son integradas por el hipotálamo. El hipotálamo es una región nuclear del cerebro que se encuentra por debajo del tálamo junto a las paredes del tercer ventrículo y está conectado por un tallo a la hipófisis, es responsable de la homeostasis integral de funciones sistémicas vitales incluyendo el metabolismo global de energía, el apetito, la sed. En él se produce la interpretación e integración de la mayoría de las señales aferentes neuronales y humorales para coordinar la ingesta y el gasto energético, aumentando o disminuyendo el metabolismo basal y la actividad termogénica del tejido adiposo pardo, así como regulando los patrones de secreción de hormonas hipofisarias.

Dentro del hipotálamo se han descrito regiones importantes en la regulación de la ingesta de alimentos: la región ventromedial, denominada centro de la saciedad ya que su estimulación inhibe el deseo de comer y su ablación provoca un apetito insaciable. Esta región está formada

por el núcleo ventromedial y el núcleo arqueado región clave donde se integran las señales periféricas del estatus energético y la cantidad de tejido adiposo del organismo.

La región lateral del hipotálamo es considerada el centro del apetito, su estimulación eléctrica genera hambre voraz y su eliminación evita los deseos de comer hasta llevar la completa desnutrición. Las señales periféricas del intestino incluyen principalmente el péptido YY, oxintomodulina, ghrelina, péptido similar al glucagón (GLP1) y la colecistoquinina (CCK). Desde el tejido adiposo se libera la leptina. Todas influyen en el circuito hipotalámico, proporcionando señales orexigénicas y anorexigénicas a corto plazo, que resultan a largo plazo en efectos anabólicos, o catabólicos, aumentando o disminuyendo el peso corporal. La **Figura 13.3** esquematiza estos centros hipotalámicos y las señales que recibe.

Figura 13.3. Centros hipotalámicos que regulan el apetito



MCR: receptores de melanocortina, AGRP: péptido relacionado con proteína agouti, NPY: neuropéptido Y, POMC: proopiomelanocortina, CART: transcrito relacionado con anfetaminas y cocaína, CCK: colecistoquinina, GLP1: péptido similar al glucagón, PPY: polipéptido YY, LepR: receptores de leptina.

Como mencionamos anteriormente, existen señales centrales y periféricas que permiten contribuir a la regulación de la ingesta y saciedad.

El aporte energético depende tanto de la cantidad y calidad de la ingesta como de la existencia de reservas calóricas para la utilización en el corto, mediano y largo plazo y se regula a través de señales hormonales procedentes del tejido adiposo, y del sistema nervioso: simpático y parasimpático, gastrointestinal y hormonal que son integradas principalmente a nivel del núcleo arqueado o núcleo infundibular del hipotálamo.

Los estímulos conocidos con capacidad para actuar a nivel del hipotálamo, disminuyendo el apetito y aumentando el gasto de energía, proceden del sistema gastrointestinal (glucagón, bombesina, colecistoquinina y glucosa). Del sistema endócrino: insulina, adrenalina, a través de la unión con sus receptores β -adrenérgicos, y estrógenos. Del tejido adiposo: leptina y del sistema nervioso central, dopamina, serotonina, y ácido gamma- amino- butírico.

El núcleo arcuato, a donde llegan todos estos mediadores, se encuentra situado en la base del hipotálamo y contiene dos tipos de principales sistemas celulares, uno constituido por aquellas que disminuyen el apetito o neuronas que contienen proopiomelanocortina (POMC) que actúa como precursor de la hormona estimulante de los alfa melanocitos y agonista de los receptores para melanocortina y otro que estimula el consumo de alimentos y contiene neuronas ricas en neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con la proteína agoutí AgRP.

Tanto las neuronas ricas en POMC como NPY/AgRP, proyectan sus dendritas hacia otros núcleos del hipotálamo, particularmente al núcleo paraventricular, que, junto con aferentes del área lateral del hipotálamo, el núcleo ventromedial y el núcleo dorsomedial, regulan la ingesta de alimentos y el gasto energético.

Vías anorexigénicas

Adipocinas

La grasa acumulada alrededor de las vísceras de la región abdominal produce un aumento aumentado de señales mediadoras denominadas adipocinas que, si bien en cantidad fisiológica ayudan a regular la ingesta, en condiciones de exceso de producción causan hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, disfunción de las células beta pancreáticas, aumentando la posibilidad de desarrollar intolerancia a la glucosa y posteriormente diabetes tipo 2.

En presencia de obesidad con depósito abdominal de grasa, no solo el número de adipocitos se encuentran aumentados (hiperplasia) y su tamaño también (hipertrofia) facilitan la expresión de ARNm.

Dentro de las principales adipocinas que se encuentran aumentadas podemos nombrar a la leptina. El conocimiento de que existía una hormona que era capaz de regular el apetito concluyó en el año 1994, cuando se clonó el gen responsable de la síntesis de una proteína producida en el tejido adiposo y que se denominó leptina. El experimento se basó en administrarle a un ratón ob/ob (homocigoto para un defecto en la síntesis de leptina), que se caracteriza por obesidad e hiperfagia, leptina recombinante, produciéndose un aumento en la actividad física, y una disminución de la ingesta libre de alimentos, lo que conducía a una pérdida de masa grasa, sin que disminuya la masa muscular.

Es una hormona proteica de 16 KD, compuesta por 167 aminoácidos, de la familia de las citocinas, cuyo gen en ratones se encuentra en el cromosoma 7. Las concentraciones plasmáticas de leptina son directamente proporcionales con la masa grasa total, pero se han observado diferencias en la intensidad de la respuesta de los adipocitos en la relación género, localiza-

ción, y así los procedentes de varones responden menos a las hormonas esteroideas que los de las mujeres, en tanto que en ambos sexos los adipocitos subcutáneos responden menos a la insulina y más a los glucocorticoides que los del tejido visceral.

Las acciones biológicas pueden ser clasificadas en dos grupos, aquellas que se ejercen en los tejidos del sistema nervioso central, hipotálamo fundamentalmente, y las que se realizan sobre los tejidos periféricos. La cantidad de esta hormona que llega al hipotálamo además inhibe la síntesis proteica y la secreción de las neuronas productoras de NPY/AgRP del núcleo arcuato y estimula la síntesis y secreción de las que contienen POMC.

La evidencia actual sugiere que humanos con obesidad poseen resistencia parcial a la leptina, el trastorno se debe a una alteración en los receptores de peso molecular bajo que no permiten un aporte adecuado de leptina hacia el hipotálamo.

Hormonas intestinales

La rápida reducción del apetito que se produce cuando apenas se está terminando la ingesta de alimentos no solo está regulada por los cambios en las concentraciones plasmáticas de leptina, insulina y nutrientes absorbidos, sino que requiere de la estimulación de un sistema sensor intestinal que requiere la estimulación de un sistema sensor intestinal que responde a cambios mecánicos y químicos del estómago.

La presencia de productos digestivos en el lumen intestinal estimula la liberación de CCK, la cual por un lado aumentan la secreción pancreática y la contracción de la vesícula biliar, y por otro disminuye el apetito al actuar sobre receptores.

El polipéptido pancreático, que es sintetizado en el páncreas y se secreta en respuesta a la ingesta de alimentos disminuye la secreción exocrina de la glándula mixta y favorece la contracción de la vesícula biliar, favoreciendo la movilidad intestinal. El polipéptido YY se produce en las células endocrinas de la mucosa del íleon y sus concentraciones en sangre alcanzan su nivel máximo a los 90 minutos de haber empezado a comer, cuando aumentan los niveles sanguíneos de grasa transportada por quilomicrones y proteínas.

El PYY tiene su receptor en el núcleo del tracto solitario cuya función es aumentar la absorción de líquidos, electrolitos en el íleon, inhibir la motilidad del intestino, disminuir la secreción gástrica y pancreática exocrina, así como la contracción de la vesícula biliar. A nivel del núcleo arcuato produce señal de saciedad al inhibir la secreción de NPY y aumentar la actividad de las neuronas PMC.

El péptido similar al glucagón (GLP-1) y la oxintomodulina

Son sintetizados a partir de información contenida en el gen del pre-pro glucagón en células del sistema nervioso central, intestino, colon y sus concentraciones plasmáticas aumentan en respuesta a la ingesta de alimentos. Tiene como función estimular la liberación de insulina, disminuye la secreción ácida del estómago y lentifica el llenado gástrico, en tanto que la oxintomodulina, actuando a través de receptores de GLP-1 para los que tienen menor afinidad, disminuye la secreción gástrica.

El GLP-1 produce sensación de saciedad, en tanto que la oxintomodulina disminuye el apetito actuando sobre los núcleos arcuato y paraventricular del hipotálamo.

Insulina

La administración de insulina a nivel cerebral disminuye el apetito, como sucede con la leptina, en tanto que la disminución produce hiperfagia. Aunque la liberación de insulina no está regulada por los adipocitos, sus niveles plásmaticos guardan una relación directa con el grado de adiposidad, en tanto que la sensibilidad celular disminuye conforme aumenta el peso corporal.

Tiene efectos anorexígenos ya que inhibe las neuronas productoras de NPY/AgRP en el núcleo arcuato. La insuficiencia de insulina se asocia a hiperfagia, la administración intraventricular de esta disminuye la ingesta de alimentos, y el peso corporal.

Hormona liberadora de corticotropina CRH:

Los glucocorticoides no solo tienen un efecto inhibitorio sobre la producción de hormona de crecimiento y de esteroides sexuales, sino que son antagónicas para las acciones de estas hormonas sobre tejido adiposo, facilitando la lipogénesis. La activación crónica del sistema de respuesta del estrés, regulado por CRH, es responsable del aumento del porcentaje de tejido adiposo de tipo androide, resultando como consecuencia una mayor predisposición a la resistencia a la insulina.

Melanocortina (MC) y proteína Agouti

Las neuronas melanocortinérgicas modifican la regulación energética por diferentes mecanismos. La estimulación de los receptores de MC, producida por la ingesta de alimentos y por la leptina, inhibe la liberación basal de insulina y altera el metabolismo de carbohidratos probablemente a través de la estimulación del sistema nervioso simpático y aumenta el consumo celular de oxígeno con el consecuente incremento en la producción de energía. Un modelo de ratón monogénico, llamado ratón letal amarillo, presenta hiperfagia severa debido a resistencia a la MC.

Proteína CART

A partir de estudios realizados en cerebros de ratas, expuestas de manera crónica a cocaína, se aisló una proteína denominada CART (transcripto relacionada con cocaína y anfetamina), que se expresa en el núcleo arcuato del hipotálamo, y que cuando aumenta sus concentraciones ocasiona un decremento en la ingesta de alimentos. Su síntesis y secreción aumentan con el ayuno y disminuyen con la inyección periférica de leptina.

Histamina

En el hipotálamo, a través de receptores en los núcleos ventromedial y paraventricular, la histamina disminuye la ingesta de nutrientes.

Vías orexigénicas

Ghrelina

Es liberada por glándulas gástricas y estimula la ingesta de alimentos a corto plazo cuando se administra de manera exógena. Cuando se unen a su receptor GHS de los somatotropos hipofisarios producen un episodio de liberación de hormona de crecimiento similar observado cuando existe hormona hipotalámica liberadora de crecimiento. Sus efectos orexigénicos están mediados por las neuronas productoras tanto de NPY como de AgRP.

Sistema endocannabinoide

A través de efectos en el sistema nervioso central y a nivel periférico, contribuye a mantener la homeostasis del balance de energía y la termogénesis, al regular la ingesta de alimentos y resaltar las características hedónicas agradables. También podemos decir que interviene en el metabolismo de la glucosa, lípidos, participa en el estado de ánimo, memoria, aprendizaje, inducción y regulación del sueño, tono vascular, respuesta al dolor entre otras funciones.

Neuropéptido Y

Este neuropéptido ejerce una gran cantidad de funciones, regulando múltiples vías neuronales. Una de sus funciones mejor caracterizadas es el papel que tiene en la regulación de la conducta nutricional, modificando, el consumo de alimentos, secreción de insulina, la liberación hepática de glucosa.

Es el más potente orexígeno conocido, y la respuesta biológica más alta se da a nivel del núcleo paraventricular en donde inicia el aumento de apetito, pero también modifica la secreción de insulina.

Por todo lo señalado en este capítulo, reducir al acto alimentario a solo una secuencia de periodos de ingesta- ayuno regulado a nivel central, es realizar un análisis del mismo de manera incompleta. Debemos tener en cuenta que excede en su contenido a este capítulo el estudio del acto alimentario, como hecho voluntario, relacionado con emociones, cultura y disposiciones a su elección, como el estudio antropológico del mismo.

Tejido adiposo como órgano endócrino

El adipocito representa la unidad básica del tejido adiposo. Aunque también está formado por células sanguíneas, endoteliales y precursores de los adipocitos con distintos grados de diferenciación, fundamentalmente fibroblastos, también aparecen preadipocitos, células mesenquimales probablemente diferenciadas y células grasas muy pequeñas. El adipocito tiene su origen a partir de células precursoras o preadipocitos, las cuales, bajo el estímulo de numerosas hormonas, citoquinas, factores de crecimiento y nutrientes, inician un proceso de diferenciación morfológica y funcional hasta convertirse en un adipocito maduro, lo que se conoce

como adipogénesis, proceso que está presente durante toda la vida. Durante la niñez podemos observar un aumento del tamaño de este tejido, por diferenciación celular debido a un proceso que se denomina hiperplasia, y en la adultez un proceso dominante que es la hipertrofia adipocitaria, debida al aumento del tamaño celular.

El tejido adiposo es donde el organismo guarda su principal reserva energética. Se encuentra distribuido en distintos sitios del organismo. Estos depósitos se encuentran a escala dérmica, subcutánea, mediastínica, mesentérica, perigonadal, perirrenal y retroperitoneal.

Podemos diferenciar dos grandes tipos de tejido adiposo, el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo o marrón, aunque también se conoce hoy un tercer tipo de tejido adiposo denominado “*beige*” por inducción del tejido adiposo blanco por señales hormonales y actividad de las proteínas desacoplantes (UCP1), que favorece su función termogénica.

Ambos no presentan diferencias única y exclusivamente en cuanto a coloración, sino también en cuanto a su morfología, distribución, genes y función. El balance entre las áreas blancas y pardas puede verse modificado en respuesta a distintos factores tales como el frío, el calor, la obesidad, la edad, entre otros. Este tejido tiene la capacidad de acumular grasa cuando el aporte energético es excesivo, y de mobilizarse cuando el organismo requiere energía; para esto contiene todas las enzimas de la lipólisis y de la lipogénesis.

¿Qué sustancias secreta el adipocito?

Estudios realizados en los últimos años han puesto de manifiesto la gran importancia del adipocito como órgano secretor de ciertos péptidos y hormonas con acción endocrina, paracrina y autocrina. En este grupo de sustancias secretadas se encuentran moléculas implicadas en la regulación del peso corporal (leptina, adiponectina), en el sistema inmune (factor de necrosis tumoral alfa (FNTa), interleuquina 1 y 6 (IL-1, IL-6), en la función vascular (angiotensina e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1) y en el desarrollo de la resistencia a la insulina (resistina), entre otras.

Referencias

- Barbosa- Cortés, L, Villa- Terapia, A, Rivera-Márquez, H, Mejía-Aranguaré, JM. (2008). Factores que influyen en la tasa metabólica basal e ingesta de energía del paciente pediátrico con cáncer. *Revista médica del instituto mexicano del seguro social*, 46 (92), 153-162.
- Carranza Quispe, LE (2016). Fisiología del apetito y del hambre. *Enfermería Investiga, Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión*, 1 (3), 117-124.
- Forero, MA, Gómez Leguizamón, M. (2021). Determinantes fisiológicos y ambientales de la regulación del control de la ingesta de alimentos. *Revista de nutrición clínica y metabolismo*, 4(1), 85-93.
- López LB, Suarez MM. (2018). *Fundamentos de la nutrición normal*. Argentina: El Ateneo.

- Marcano, Y, Torcat, J, Ayala, L, Verdi, B, Lairat, C, Maldonado, M, de Vegas, J. (2006). Funciones endocrinas del tejido adiposo. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 4(1), 15-21.
- Raúl Calzada, L, Altamirano Bustamante, N Ruiz Reyes, ML. (2008). Reguladores neuroendocrinos y gastrointestinales del apetito y saciedad. *Med. Hosp. Infant. Mex*, 65 (6), 468-487.
- González Jiménez, E, Schmidt Río Valle, J. (2012). Regulación de la ingesta alimentaria y de balance energético; factores y mecanismos implicados. *Nutr Hosp*, 27(6):1850-1859.

SEGUNDA PARTE

**Desde el sistema endócrino
hasta la integración de sistemas**

CAPÍTULO 14

Generalidades del sistema endócrino.

Hipotálamo e hipófisis

Juana Evangelina Rincón

El organismo se encuentra en constante cambio, tanto del medio interno y externo, y con el fin de adaptarse a estas variaciones, es necesario que las distintas células y tejidos puedan comunicarse y trabajar en conjunto, mediante la presencia de un sistema que pueda integrarlos. Hay dos grandes sistemas que se encargan de responder antes los cambios y mantener la homeostasis interna: el sistema nervioso (*ver Capítulo 7*) y el sistema endócrino. El primero responde tanto a cambios internos como externos del organismo, mientras que el segundo sólo responde a cambios internos.

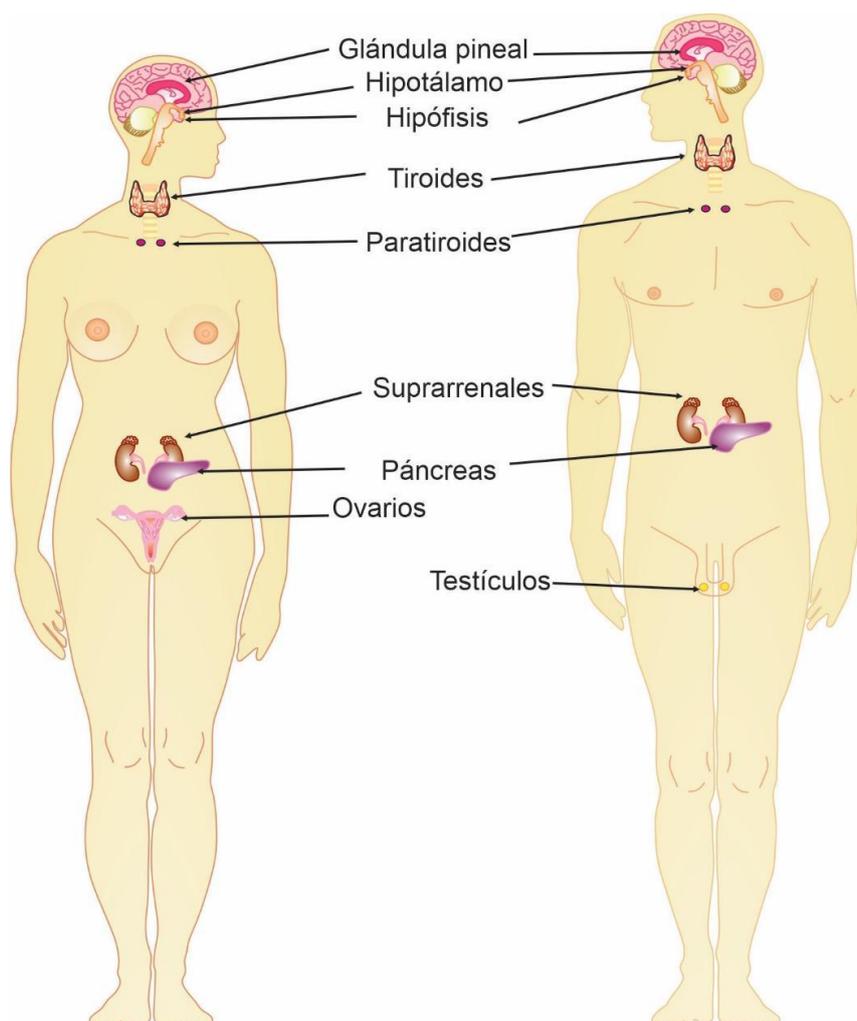
El sistema endócrino es, junto con el sistema nervioso, el encargado de regular, comunicar y coordinar las distintas funciones del organismo con el fin de mantener la homeostasis del mismo.

Está conformado por células endócrinas aisladas, tejido endócrino y glándulas endócrinas con capacidad de generar hormonas, las que podrán ejercer su acción sobre tejidos capaces de reconocerlas.

Las glándulas son células o cúmulos de células con capacidad de secretar compuestos específicos. En el caso de las glándulas endócrinas, liberan sus productos de secreción a la sangre, en forma de hormonas. Si bien cada glándula endócrina presenta su diferencia histológica, todas carecen de conductos excretores y poseen una importante vascularización.

Dentro de las glándulas endócrinas encontramos la glándula pineal, el lóbulo anterior (adenohipófisis) y posterior (neurohipófisis) de la glándula hipófisis, la glándula paratiroides, la glándula tiroidea, las glándulas suprarrenales, las gónadas (testículos en el hombre y ovarios en la mujer), el páncreas endócrino y la placenta cuando la mujer está embarazada. En la **Figura 14.1.1** se muestran las glándulas endócrinas más importantes del organismo.

Figura 14.1.1. Glándulas endócrinas



Esquema de las principales glándulas endócrinas en las mujeres (izquierda) y en los hombres (derecha).

Encontramos otras células endócrinas distribuidas en el organismo, como en el tubo digestivo o el riñón. Además, aunque no es una glándula, el hipotálamo, estructura relevante del sistema nervioso por sus variadas funciones, posee núcleos que están íntimamente regulados con los lóbulos anterior y posterior de la glándula hipófisis.

En general, las glándulas o células especializadas tienen la función de secretar sustancias químicas, conocidas como hormonas. Las hormonas son secretadas a la circulación en pequeñas cantidades, permitiendo la “comunicación” con órganos o tejidos diana, modulando su actividad.

Estos órganos diana o blanco, podrán responder ante la presencia de la hormona, si tienen la capacidad de reconocer esa molécula señal. Para ello, deben contar con receptores específicos que pueden localizarse en la parte superficial de esa célula diana, en el citosol o incluso en el núcleo de la misma.

Como veremos a lo largo de todos los capítulos concernientes al sistema endócrino, hay ejes endócrinos largos que incluyen a la regulación del hipotálamo y la hipófisis, mientras que otros son cortos, e independientes del binomio hipotálamo-hipofisario, respondiendo a paráme-

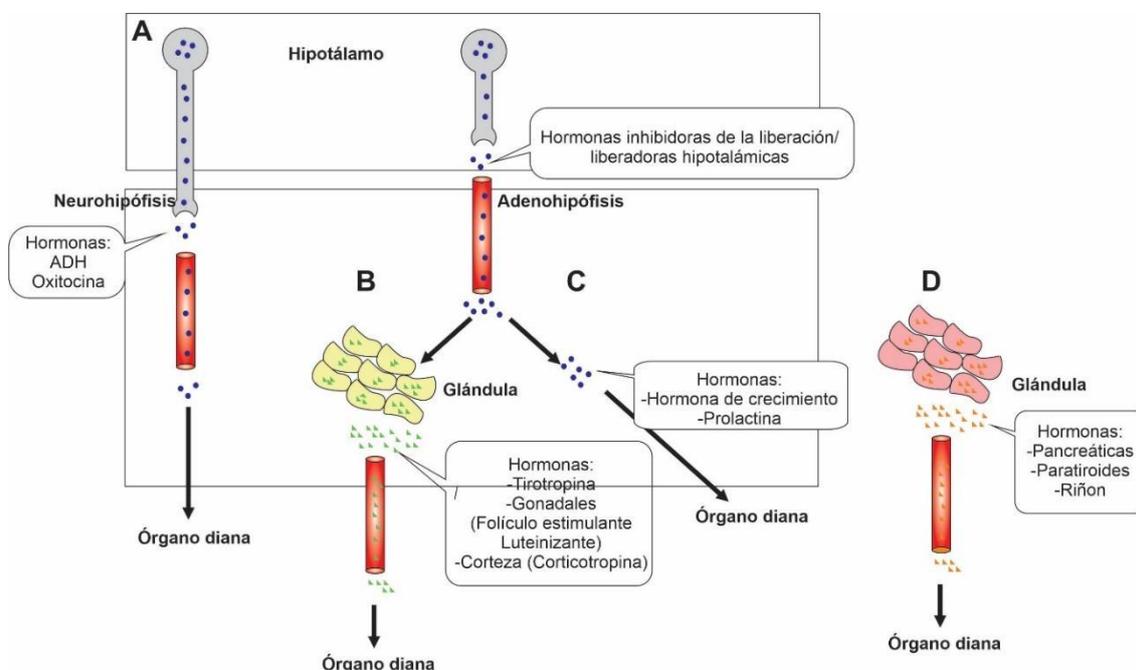
tros del medio interno. Además, y de manera muy interesante hay ciertos tejidos que llamaremos “*endócrinos no convencionales*” que hace unos años han ganado mayor protagonismo y aún son objeto de múltiples estudios, como es el caso del tejido adiposo y el músculo esquelético (ver *Capítulo 20*).

Podemos entonces encontrar ejes endócrinos clásicos que responden a diferentes ejes (**Figura 14.1.2**).

- Hipotálamo- neurohipófisis- tejidos diana: oxitocina, hormona antidiurética (ADH), **Panel A**
- Hipotálamo- adenohipófisis- glándula- tejidos diana: hormonas tiroideas, hormonas gonadales, hormonas de la corteza suprarrenal, **Panel B**
- Hipotálamo-adenohipófisis- tejidos diana: prolactina, hormona de crecimiento, **Panel C**
- Glándula-tejidos diana: hormonas pancreáticas, hormonas paratiroideas, calcitonina, **Panel D**

En el presente capítulo nos centraremos en aquellas hormonas que responden al eje hipotálamo- hipofisario. Es importante mencionar que en el eje hipotálamo-adenohipofisis, las hormonas que son liberadas por el hipotálamo tienen en su nombre “*liberadora*”, del inglés “*release*”, las cuales actúan sobre la adenohipófisis e inducen la liberación de las hormonas “*estimuladoras*” del inglés *stimulatory*”. Ejemplos de esta nomenclatura es por ejemplo: la TRH (*Thyrotropin-releasing hormone*) que es la hormona liberadora de tirotrópina liberada por el hipotálamo, mientras que la TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*) es la hormona estimulante de la glándula tiroides.

Figura 14.1.2. Ejes hormonales



Ejemplos de los diferentes ejes de regulación hormonal: A hipotálamo-neurohipófisis, B hipotálamo-adenohipófisis-glándula-órgano diana, C hipotálamo-adenohipófisis-órgano diana y D glándula-órgano diana.

Clasificación y funcionamiento de las hormonas

Son numerosas las hormonas sintetizadas por las distintas glándulas del sistema endócrino. Aunque tienen características en común, podemos distinguirlas y clasificarlas en base a su naturaleza química en **hormonas peptídicas y proteicas**, que derivan de aminoácidos; **hormonas amínicas** derivadas de la tirosina y en **hormonas esteroideas** derivadas del colesterol.

Hormonas peptídicas y proteicas

Gran parte de las hormonas conocidas son de naturaleza peptídica o proteica. Dentro de este grupo encontramos las hormonas secretadas por la adenohipófisis, la neurohipófisis, la glándula paratiroidea, o las secretadas por el páncreas.

La síntesis de las hormonas peptídicas requiere de varios pasos, que se describen a continuación muy resumidamente:

- El gen que codifica la hormona es transcrito a un ARNm en el núcleo,
- El ARNm sale hacia al citoplasma y es traducido en los ribosomas en un péptido que forma una preprohormona.
- La preprohormona es escindida en el retículo endoplásmico para formar prohormonas.
- A continuación, la prohormona se dirige hacia el aparato de Golgi donde es encapsulada en vesículas secretoras. En ese proceso, las prohormonas se fragmentan en hormonas de menor tamaño con actividad biológica y en fragmentos no activos.
- Finalmente, las vesículas secretan la hormona contenida por exocitosis, es decir, fundiéndose con la membrana celular al espacio intersticial o directamente a la sangre.

Una importante cantidad de las hormonas peptídicas pueden circular por la sangre libremente, donde se encontrarán con sus receptores específicos en la superficie de la célula objetivo. La unión de la hormona con su receptor, ubicado sobre la superficie celular, tiene la capacidad de activar una serie de transducciones de señales intracelulares, que generan en ella una respuesta.

Como fue mencionado en el *Capítulo 5*, dentro de los sistemas de transducción de señal utilizados por las hormonas peptídicas, encontramos varios tipos de receptores de membrana asociados a diferentes proteínas G, las cuales a su vez, desencadenan diversas vías de señalización intracelular: proteínas G acopladas a adenilato-ciclase, proteínas G acopladas a fosfolipasas, guanilato-Ciclase y receptores tirosina-cinasa.

Hormonas esteroideas

Dentro del grupo de las hormonas esteroideas encontramos las hormonas sintetizadas en la corteza de las glándulas suprarrenales, como el cortisol, la aldosterona y los andrógenos (*ver Capítulo 17*) y las hormonas sexuales sintetizadas en las gónadas, como la testosterona sinte-

tizada en los testículos, y los estrógenos y la progesterona sintetizadas en los ovarios. Todas ellas derivan del colesterol, luego de que éste sufra una serie de reacciones químicas en las cuales se eliminan o adicionan cadenas laterales.

A diferencia de las hormonas peptídicas y proteicas, su almacenamiento intracelular es escaso, pero ante una necesidad importante, es posible movilizar rápidamente depósitos ésteres de colesterol para la síntesis de nuevas hormonas.

Las hormonas esteroideas, se unen a receptores intracelulares ubicados en el citosol o en el núcleo, ya que debido a su naturaleza química pueden atravesar la membrana por medio de difusión simple

Hormonas amínicas

Las catecolaminas y las hormonas tiroideas derivan del aminoácido tirosina. Como veremos en el *Capítulo 15* las hormonas tiroideas se sintetizan y almacenan en la glándula tiroides y se incorporan a las macromoléculas de la tiroglobulina. La secreción comienza cuando se escinden las aminas de la tiroglobulina y las hormonas libres son secretadas a la sangre. Ya en circulación, muchas de las hormonas tiroideas tienen la capacidad de unirse con proteínas como la globulina liberadora de la tiroxina, que libera las hormonas a medida que sean necesarias, regulando de esta forma la cantidad libre en circulación.

Con respecto a las hormonas sintetizadas por la médula suprarrenal, adrenalina y noradrenalina, son almacenadas en vesículas, y liberadas en el momento que sean requeridas, mediante exocitosis. Si bien cumplen su función como hormona, también lo hacen como neurotransmisores en el sistema nervioso.

Respecto a la localización de los receptores específicos, las hormonas tiroideas encuentran su receptor en organelas intracelulares, mientras que las catecolaminas actúan uniéndose a receptores de superficie de la célula diana.

En la **Tabla 14.1.1** se enumeran las diferentes hormonas clasificadas según su composición. Más allá, de conocer el tipo de hormona, es importante resaltar que dicha composición va a determinar su transporte en la sangre, la ubicación de su receptor en la célula diana y el tipo de respuesta (genómica o no- genómica).

Tabla 14.1.1. Clasificación química de las hormonas

Clasificación química	Hormona
Hormonas peptídicas	Calcitonina Colecistoquinina Glucagón Insulina Hormona adrenocorticotrofa (ACTH) Hormona antidiurética (ADH) Hormona de crecimiento (GH) Hormona folículo estimulante (FSH) Hormona liberadora de corticotropina (CRH) Hormona liberadora de gonadotropina (GRH) Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) Hormona liberadora de tirotropina (TRH) Hormona luteinizante (LH) Hormona paratiroidea (PH) Oxitocina Péptido natriurético auricular (ANP) Prolactina Secretina Somatostatina Tirotropina (TSH)
Hormonas amínicas	Dopamina Noradrenalina Serotonina Tiroxina Triyodotironina
Hormonas esteroideas	Aldosterona Cortisol Estradiol Progesterona Testosterona

Enumeración de las diferentes hormonas y clasificación según su estructura química.

Circulación de las hormonas

Como mencionamos en un comienzo, las hormonas viajan a través del torrente sanguíneo desde la glándula que la secretó, hasta el tejido diana correspondiente. En la circulación las hormonas se unen a una **proteína transportadora** o pueden **circular libremente**.

Aquellas hormonas con características hidrosolubles, como las peptídicas y catecolaminas, pueden pasar al plasma y transportarse hacia sus tejidos y células diana difundiendo desde los capilares al líquido intersticial. Por el contrario, hormonas esteroideas y tiroideas circulan unidas a proteínas plasmáticas. Si bien se transportan unidas a ellas, deben separarse para poder llevar adelante su actividad en las células diana. El acoplamiento a proteínas transportadoras, aumenta la vida media de la hormona.

Regulación hormonal

El organismo se encuentra en constante cambio, por lo cual es fundamental poder detectarlo, con receptores luego mediante la secreción hormonal se “comunica” a diferentes órganos efectores del cambio producido y se efectúa una respuesta.

A fin de regular la secreción humoral, existen mecanismos neurales y de retroalimentación que se encargan de modificar la velocidad y concentración de cada hormona, ya sea aumentando o disminuyendo su liberación. Los mecanismos neurales comprenden la regulación nerviosa de la médula suprarrenal, de manera que los nervios simpáticos preganglionares hacen sinapsis en esta glándula, y cuando son estimulados inducen la liberación de las catecolaminas a la circulación.

Por otro lado, como fue explicado en el *Capítulo 3*, a fin de lograr la homeostasis se activan mecanismos de retroalimentación. La «retroalimentación» implica que algún eslabón de la vía fisiológica disparada por una hormona «retroalimenta» (directa o indirectamente) la glándula endocrina que la secretó, cambiando su velocidad de secreción. La retroalimentación puede ser negativa o positiva. La negativa es el mecanismo más importante y frecuente para la regulación de la secreción hormonal; la positiva es menos frecuente. La capacidad de detectar concentraciones o situaciones particulares que modifican la velocidad de secreción. Puede ser directa o indirectamente, pero en ambos casos la regulación ocurre de acuerdo a la concentración que haya de la hormona secretada.

Así mismo, debe tenerse en cuenta que otros factores pueden influir en el ritmo de liberación de hormonas, como la edad y el envejecimiento, el ritmo circadiano o el sueño.

Retroalimentación negativa

La retroalimentación negativa es el tipo de regulación que ocurre en la mayoría de los sistemas. Por medio de esto, se logra que una hormona inhiba la secreción de la glándula que la secretó. Uno de los objetivos fundamentales de esta regulación, es evitar una actividad excesiva de los distintos sistemas hormonales.

De esta manera, cuando se sensa que la concentración hormonal es elevada o adecuada, se inhibe la secreción de la hormona. Por el contrario, cuando la concentración hormonal es inadecuada, la glándula es estimulada para aumentar la secreción.

En la **Figura 14.1.3** se muestran circuitos de retroalimentación negativa. Como ejemplo, se muestra el hipotálamo en relación con la adenohipófisis (o hipófisis anterior), y está a su vez en relación con una glándula periférica endocrina que regula. En la figura se aprecia cómo el hipotálamo secreta una hormona liberadora que estimula la secreción de una hormona de la adenohipófisis. Una hormona de la adenohipófisis actúa sobre una glándula endocrina periférica (por ejemplo el testículo) para provocar la secreción de la hormona (por ejemplo, testosterona), que actúa sobre los tejidos diana. Las hormonas «retroalimentan» la adenohipófisis y el hipotálamo para inhibir sus secreciones hormonales. Así mismo, esta retroalimentación puede ser de

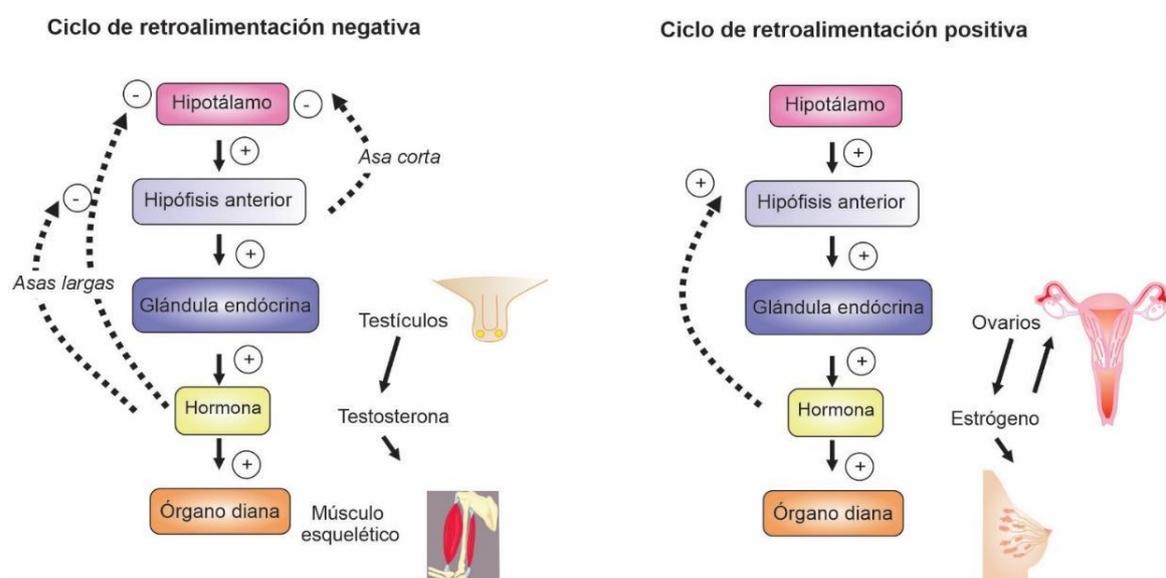
asa larga, corta o ultracorta. En una retroalimentación de asa larga, la hormona retroalimenta la totalidad de la vía, hasta el eje hipotalámico-hipofisario. En una de asa corta, una de las hormonas secretadas por la adenohipófisis, puede influir sobre el hipotálamo, inhibiendo la hormona liberadora hipotalámica. Por último, en la retroalimentación de asa ultracorta, la hormona secretada por el hipotálamo inhibe directamente su propia secreción (por ejemplo, la hormona liberadora de la hormona del crecimiento [GHRH] autoinhibe su secreción).

Hay otros ejemplos de retroalimentación negativa que no utilizan el eje hipotalámico-hipofisario. Por ejemplo, la insulina regula la concentración de glucosa en sangre. A su vez, la secreción de insulina se activa o desactiva por cambios en la concentración de glucosa en sangre. De este modo, cuando la concentración de glucosa en sangre es alta, por ejemplo, después de comer, el páncreas secreta insulina; la cual actúa sobre los tejidos diana (hígado, músculo y tejido adiposo) a fin de disminuir la concentración de glucosa en sangre hasta la concentración normal. Cuando se detecta que la concentración de glucosa es baja, por ejemplo, en el ayuno, se inhibe la secreción de insulina.

Retroalimentación positiva

La retroalimentación positiva es un modo de regulación de la concentración de la hormona poco frecuente y, a diferencia de la retroalimentación negativa, el efecto de la hormona sobre la glándula que la secretó es aumentar la secreción. En este tipo de regulación, la hormona secretada puede inducir la secreción de más hormonas. Uno de los ejemplos típicos del tema, es la retroalimentación positiva que estimula la síntesis de la hormona luteinizante (LH) por la adenohipófisis en respuesta a un nivel elevado y constante de estrógenos previo a la ovulación (*ver Capítulo 19*) y la secreción de oxitocina durante el trabajo de parto (en respuesta a la dilatación del cuello uterino) y durante la lactancia (en respuesta a la succión del pezón) (*ver Capítulo 21*).

Figura 14.1.3. Regulación por retroalimentación de la liberación de hormonas hipotálamo hipofisarias



Esquemas de los bucles de regulación: largos, cortos y ultracortos. Las flechas entrecortadas con el signo (-) indican inhibición, mientras que las flechas continuas con el signo (+) indican estimulación.

Mecanismo de acción hormonal

Para que cada hormona pueda llevar adelante la función sobre su célula diana, deben darse una serie de pasos. En primer lugar, la glándula secretora debe sintetizar y liberar la adecuada cantidad de hormonas acorde a las necesidades del momento, regulado como se vio anteriormente por retroalimentación. Una vez que la hormona fue liberada, viaja por la sangre libremente o unida a una proteína transportadora. Ya en circulación, viajará hasta su célula o tejido diana, la cual debe poseer necesariamente un receptor que reconozca a esa hormona.

Un receptor es una proteína de gran tamaño, con la capacidad de reconocer la presencia de una hormona y de unirse a ella, generando una serie de efectos en la célula o tejido al que pertenece. La especificidad del receptor permitirá identificar a la hormona, unirse y formar así el complejo hormona-receptor. Por el contrario, si el tejido carece de ese receptor específico, no podrá reconocer la presencia de la hormona y no tendrá ningún efecto en respuesta a ella.

Receptores de hormonas y su regulación

En general, cada receptor es específico para una única hormona, permitiendo que esta actúe en un tejido particular. Si bien anteriormente mencionamos que la principal forma de regular la concentración de hormonas es por medio de la retroalimentación, debemos tener en cuenta que hay otro determinante relacionado a los receptores. Considerando que la forma que tiene el tejido de responder ante la presencia de hormonas, es gracias a su receptor, una variación en la sensibilidad de estos o el número presente puede generar variaciones en el efecto final de la hormona. Dentro de esas variaciones podemos tener una modificación en la sensibilidad, por un cambio en el número de receptores alterando la síntesis o degradación de estos o en la afinidad que presenten ante una hormona específica. A mayor cantidad de receptores o afinidad, aumenta la capacidad de respuesta. Por el contrario, ante la disminución de cualquiera de los dos factores mencionados, la sensibilidad y la respuesta por parte del tejido disminuye. La disminución de la sensibilidad del tejido diana puede presentarse en situaciones donde la concentración de una hormona es elevada por un tiempo prolongado.

Unidad hipotálamo-hipofisaria

Dentro del sistema endócrino, dos glándulas son las grandes encargadas de la mayoría de la regulación de las hormonas: el hipotálamo y la hipófisis. De manera coordinada, conforman una serie de ejes o redes de funcionamiento, que permite la secreción de numerosas hormonas.

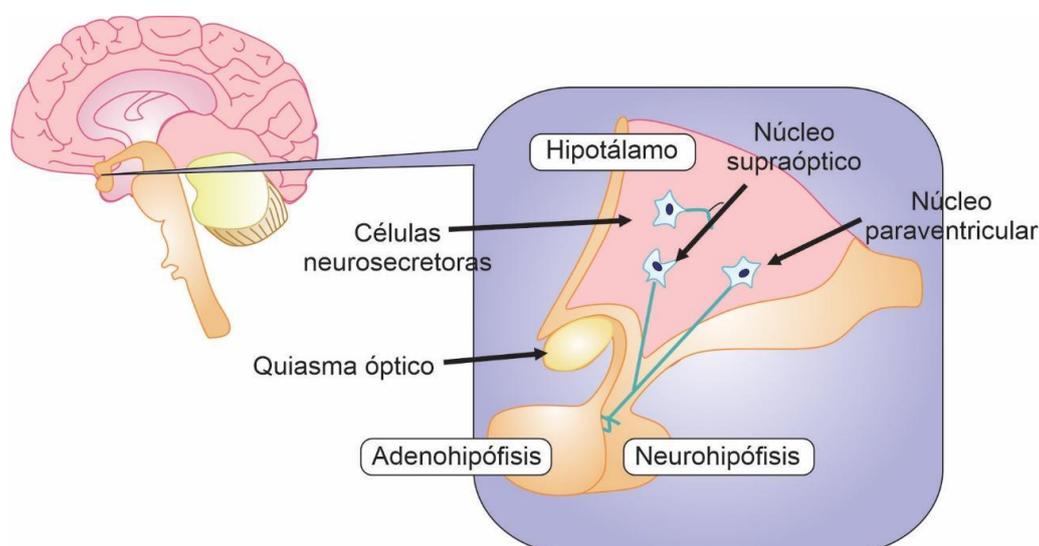
El **hipotálamo** es una estructura del encéfalo, conformado por diferentes núcleos, algunos de los cuales están unidos morfológica y funcionalmente a la hipófisis. Gracias a esta unión con la hipófisis es el encargado de coordinar gran parte de las funciones endocrinas del organismo.

En los núcleos supraóptico y paraventricular se sintetizan las hormonas antidiurética (ADH) y oxitocina (OXT). Éstas llegan, vía axonal, a la neurohipófisis, para ser secretadas cuando sea necesario. Por otro lado, otros núcleos hipotalámicos sintetizan hormonas liberadoras (o inhibidoras) de las hormonas de la adenohipófisis. En este caso, la comunicación es vía sanguínea a través del sistema porta hipotalamohipofisiario. (**Figura 14.1.4**)

La **hipófisis** o glándula pituitaria, está conformada por dos lóbulos: uno posterior o neurohipófisis y uno anterior o adenohipófisis. Se encuentra en la base del encéfalo, debajo del hipotálamo, en una cavidad conocida como silla turca. Posee una importante cantidad de conexiones vasculares y nerviosas, lo que me permite integrar distintos mecanismos endócrinos y neurales.

La secreción de la neurohipófisis es controlada por vías nerviosas provenientes del hipotálamo, mientras que la síntesis y secreción de las hormonas provenientes de la adenohipófisis, es regulada por factores de liberación o inhibición.

Figura 14.1.4. Relación entre el hipotálamo y ambos lóbulos de la hipófisis

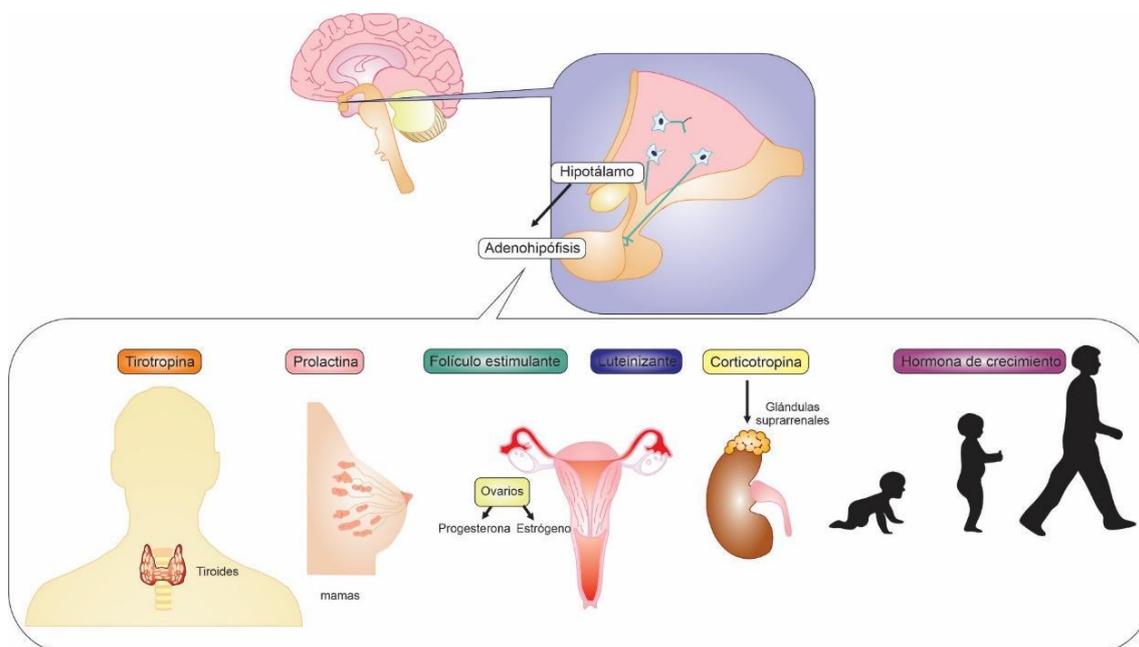


Relación hipotálamo-hipofisario: con la adenohipófisis a través del sistema portal (liberando hormonas estimuladoras o inhibidoras de la secreción hipofisaria), y vía axonal con la neurohipófisis.

Hipófisis anterior

La hipófisis anterior o **adenohipófisis** posee células endocrinas, encargadas de secretar seis hormonas: hormona del crecimiento (GH), adrenocorticotropina (ACTH o CRH), tirotrópina (TSH), prolactina (PRL), hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). En la **Figura 14.1.5** se muestra un esquema con las hormonas producidas por la adenohipófisis.

Figura 14.1.5. Hormonas liberadas por el eje hipotálamo-adenohipófisis



Esquema de la relación entre el hipotálamo (que libera al sistema porta hipofisario hormonas reguladoras) y la adenohipófisis. En el recuadro las seis hormonas liberadas por la adenohipófisis y su principal órgano diana.

Su relación con el hipotálamo es endocrina. Se unen por medio de vasos sanguíneos porta-les hipotalámicos hipofisarios. Como mencionamos anteriormente, las hormonas secretadas por la adenohipófisis estarán reguladas por hormonas liberadoras e inhibidoras que son secretadas por células hipotalámicas.

Hormonas liberadoras e inhibidoras del hipotálamo

La secreción de factores de liberación e inhibición por parte del hipotálamo, regulará la secreción de las distintas hormonas provenientes de la adenohipófisis. Dentro de estos, encontraremos:

- Hormona inhibidora de Prolactina, inhibe la secreción de Prolactina
- Hormona liberadora de Tirotrópica o Tiroliberina, encargada de estimular la liberación de Tirotrópica
- Hormona liberadora de Corticotropina o Corticoliberina, induce la liberación de corticotropina.
- Hormona liberadora de Gonadotropina o Gonadoliberina, estimula la secreción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante
- Hormona liberadora de la hormona de crecimiento o Somatoliberina, que induce la liberación de la hormona de crecimiento; y la hormona inhibidora de la hormona de crecimiento o Somatostatina, con efecto inhibidor en la secreción de la hormona de crecimiento.

Hormonas secretadas por la adenohipófisis

Hormona estimulante de la tiroides (TSH)

Las células tirotropas sintetizan y secretan la TSH, cuya función es estimular la producción de hormonas tiroideas en las células foliculares de la glándula tiroides. La glándula tiroidea secreta las hormonas **tiroxina** (T4) y **triyodotironina** (T3) y calcitonina (esta última no es regulada por la TSH, sino por la concentración de calcio plasmática, como se verá en el *Capítulo 18*).

Las primeras dos hormonas, serán fundamentales en la regulación del metabolismo, mientras que la calcitonina cumple un rol importante para el metabolismo del calcio.

Como se expondrá detalladamente en el *Capítulo 15*, el efecto de las hormonas T3 y T4 consiste en activar la transcripción nuclear de muchos genes del organismo, pudiendo por medio de esto incrementar la actividad metabólica de gran parte de los tejidos del organismo.

Para poder regular la actividad metabólica, es necesario que las concentraciones de estas hormonas se encuentren dentro de un parámetro de normalidad, por lo que su adecuada formación y regulación serán fundamentales. Para la correcta formación, será imprescindible contar con la ingesta correcta de yodo por medio de los alimentos para poder iniciar el proceso de síntesis de las hormonas desde el folículo de la tiroglobulina. Con respecto a la regulación, existen mecanismos de retroalimentación desde el hipotálamo y la adenohipófisis que se encargarán de ellos.

La **TSH** es la encargada no sólo de incrementar la secreción de T3 y T4, sino también de estimular el crecimiento glandular. Esto explica el aumento de tamaño de la glándula tiroides en los casos de bocio endémico. Es decir, el aporte deficitario de yodo en la dieta limita la síntesis de hormonas tiroideas, por lo que la hipófisis libera más y más TSH (intentando aumentar la respuesta de la glándula tiroidea), pero lo único que genera es un aumento de tamaño (bocio). A su vez, como ya fue comentado, la síntesis de TSH es regulada por la hormona hipotalámica TRH.

Dentro de los efectos de las hormonas tiroideas podemos mencionar el aumento del metabolismo basal, efectos sobre el crecimiento, estimulación del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, aumento del flujo sanguíneo y de la frecuencia cardiaca, entre otros.

Hormonas gonadotróficas: hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)

Secretada por las células gonadotropas, la FSH actúa sobre las gónadas: ovarios en la mujer y testículos en el hombre. Allí, estimulará el desarrollo de los folículos ováricos y regulará la función de la espermatogonia testicular, actuando en los ovarios y en los testículos, respecti-

¿Sabías qué?

El bocio es el aumento del tamaño de la glándula tiroides, independientemente de su función.

Es decir, la glándula puede estar agrandada y liberar pocas hormonas tiroideas (hipotiroidismo por falta de yodo, por ejemplo); o en el caso contrario estar agrandada y liberar de manera exagerada hormonas tiroideas (hipertiroidismo por Enfermedad de Graves, por ejemplo).

vamente. La LH, al igual que la FSH, es secretada por las células gonadótropas de la adenohipófisis. Nuevamente, sus tejidos diana son las gónadas. En este caso, la LH induce la secreción de testosterona por parte de las células de Leydig. En cuanto a sus efectos sobre los ovarios, la LH es fundamental para que pueda llevarse adelante el crecimiento final del folículo y también la ovulación. Como se abordará en el *Capítulo 19* días previos a la ovulación, aumenta considerablemente la concentración de LH, generándose un pico necesario para que se produzca la ovulación.

Corticotropina

La corticotropina es una hormona peptídica derivada del precursor proopiomelanocortina, secretada por las células corticotropas. Su síntesis y secreción es regulada por la Hormona liberadora de corticotropina y puede ser inhibida por glucocorticoides. Gran parte de sus efectos se ejercen sobre la corteza de la glándula suprarrenal. Al unirse a receptores acoplados a proteína Gs, estimula la síntesis de andrógenos y cortisol, y en menor medida de la aldosterona (*ver Capítulo 17*).

Hormona del crecimiento

La hormona de crecimiento o también conocida como somatotropa o somatotropina (STH), es una de las hormonas fundamentales encargadas de estimular el crecimiento. No ejerce su acción directa por medio de una glándula en particular, sino que tiene efecto estimulando distintas glándulas como la glándula tiroides, los ovarios, glándulas mamarias, la corteza suprarrenal y los testículos. Además, en el hígado estimula la síntesis de los factores insulino-simil tipo 1 y tipo 2 (IGF-1 y IGF-2), los cuales se harán cargo de la mayoría de las acciones de la hormona.

Prolactina

Es la hormona implicada en la producción de leche y desarrollo de las mamas. Se encuentra regulada por dos vías, que inhiben o estimulan su secreción. Tónicamente su secreción es inhibida por la dopamina, neurotransmisor del sistema nervioso, y esto impide la producción y secreción de la leche por fuera de un período de lactancia. Pero también hay situaciones que pueden estimular la secreción de prolactina, como por ejemplo niveles altos de TRH (por ejemplo en hipotiroidismos primarios, *ver Capítulo 15*) o en situaciones de estrés físico.

Durante la lactancia, la estimulación del pezón por parte del bebé es el principal estímulo para la secreción de prolactina, que junto con la secreción de la oxitocina permiten la lactancia (*ver Capítulo 21*).

La prolactina es una de las hormonas encargadas del desarrollo puberal, estimulando la proliferación y ramificación de los conductos mamarios. Como se mencionó anteriormente, sus concentraciones durante el embarazo aumentan considerablemente, destacándose el estímulo

que genera en el crecimiento y desarrollo de los alvéolos mamarios, fundamentales para la posterior producción de leche. Pero entonces, **¿por qué durante el embarazo no hay secreción de leche?** Por el efecto de los estrógenos y la progesterona, que disminuyen los receptores de prolactina. Al descender sus concentraciones en el parto, dejan de tener efecto inhibitorio, y la prolactina comienza a estimular la lactogénesis.

A la vez, esta hormona puede inhibir la ovulación por inhibición de la síntesis y liberación de la GnRH. Esto explica la falta de ciclos ovulatorios durante la lactancia (que desfavorecen la posible nueva gestación durante este período), pero también las alteraciones del ciclo sexual femenino durante estados de hiperprolactinemia (aumento de prolactina en sangre), como ya hemos mencionado en períodos de estrés físico y/o emocional y en casos de hipotiroidismos primarios.

Hipófisis posterior

Por su parte, la hipófisis posterior o **neurohipófisis** se compone de células gliales que no secretan hormonas, sino que son estructuras de sostén para las vías terminales que llegan desde el hipotálamo.

Las hormonas secretadas por la neurohipófisis son la oxitocina y la hormona antidiurética. Estas se sintetizan en los núcleos supraóptico y paraventricular. La conexión con el hipotálamo es en este caso únicamente neural, por lo que las hormonas del lóbulo posterior son neuropéptidos. Cada hormona es secretada por cuerpos celulares del hipotálamo y luego transportadas por axones a las vesículas neurosecretoras, para ser almacenadas en la hipófisis posterior. Al llegar un estímulo se liberarán las vesículas neurosecretoras de los terminales nerviosos por exocitosis, para alcanzar de esta manera la circulación.

Hormonas secretadas por la neurohipófisis

Oxitocina

Esta hormona genera sus efectos en dos momentos importantes relacionados con el embarazo y la lactancia. Estimula la **contracción uterina**, especialmente al final del embarazo, y siendo de especial relevancia durante el trabajo de parto. El estímulo para la secreción de la oxitocina es la dilatación del cuello uterino, lo que lleva a la contracción de las células musculares lisas del cuerpo uterino. A medida que avanza el trabajo de parto, se genera mayor dilatación del cuello, provocando mayor contracción, generándose un claro ejemplo de regulación por retroalimentación positiva.

Además, induce la **secreción de leche** desde los alvéolos hasta los conductos mamarios, posibilitando así la lactancia. Uno de los estímulos más importantes es la succión en

el pezón, lo que genera la transmisión de señales hasta las neuronas que secretan la oxitocina. Esta hormona, llega a las mamas donde logra la contracción, nuevamente de las células musculares lisas, que en este caso rodean los alvéolos de las glándulas mamarias, aumentando la cantidad de leche expulsada. Aquí nuevamente se ve un claro ejemplo de control por retroalimentación positiva, considerando que, a mayor succión, mayor será la cantidad de hormona, y mayor el efecto generado por la misma.

¿Sabías qué?

Durante la lactancia, la liberación de oxitocina sigue estimulando la contracción uterina, y esto ayuda a evitar los sangrados del útero posteriores al parto, al tiempo que se reacomoda el tamaño y posición uterina original. A la vez, estas contracciones generan dolor, similar al que generaban las contracciones durante el embarazo, y son conocidas como *entuerzos* del postparto.

Hormona antidiurética o vasopresina (ADH)

Uno de los efectos más importantes de la hormona antidiurética es el de reducir la excreción renal de agua. Ante situaciones de aumento de la osmolaridad, la neurohipófisis secreta ADH, que actúa a nivel del túbulo distal y del túbulo colector de la nefrona, aumentando la cantidad de agua reabsorbida, y de esta manera lograr disminuir la osmolaridad del medio.

Podemos considerar que el estímulo más potente para aumentar la secreción de esta hormona es un aumento de la osmolaridad del plasma, mientras que una disminución en la misma inhibe su secreción.

El otro nombre por el que se conoce a la hormona es vasopresina, y esto responde a su efecto vasoconstrictor a nivel de la circulación general. Ambos efectos, son consecuencia de su unión a diferentes receptores. En el caso de su efecto a nivel renal son receptores V2 (acoplados a proteína Gs), mientras que en el caso de los receptores del músculo liso vascular, son receptores V1 (acoplados a proteína Gq).

A modo de resumen del eje hipotálamo-hipofisario, en la **tabla 14.1.2** se resumen todas las hormonas hipofisarias y su función principal.

Tabla 14.1.2. Hormonas hipofisarias

Glándula de origen	Hormona secretada	Abreviatura	Acción principal
Adenohipófisis	Hormona estimulante de la tiroides	TSH	Estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroides
	Hormona Luteinizante	LH	Induce la ovulación, producción de estrógenos y progesterona por los ovarios. Estimula la síntesis de testosterona en las células de Leydig
	Hormona Foliculo estimulante	FSH	Induce el desarrollo de los folículos ováricos. Estimula la maduración del esperma en las células de Sertoli
	Hormona de crecimiento	GH	Estimula la síntesis de proteínas y crecimiento
	Prolactina	PRL	Estimula la síntesis y secreción de leche por las glándulas mamarias.
	Hormona adrenocorticotrofa	ACTH	Estimula la síntesis y secreción de las hormonas suprarrenocorticales.
Neurohipófisis	Hormona antidiurética o vasopresina	ADH	Estimula la reabsorción de agua en túbulos colectores y constricción de las arteriolas
	Oxitocina		Estimula la secreción de leche y la contracción de las paredes del útero durante el parto.

Origen, nombre completo, abreviatura y efectos de las hormonas hipofisarias.

El estudiante puede encontrar material audiovisual sobre el tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/81384> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología Dra. Verónica De Giusti.

Referencias

- Boron,W y Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.
- Guyton, AC y Hall, JE. (2016). *Fisiología Médica*. España: Elseiver.
- Silverthon, DU. (2007). *Fisiología humana. Un enfoque integrado*. España: Panamericana.

CAPÍTULO 15

Glándula tiroides

Nicolás Agustín Jensen

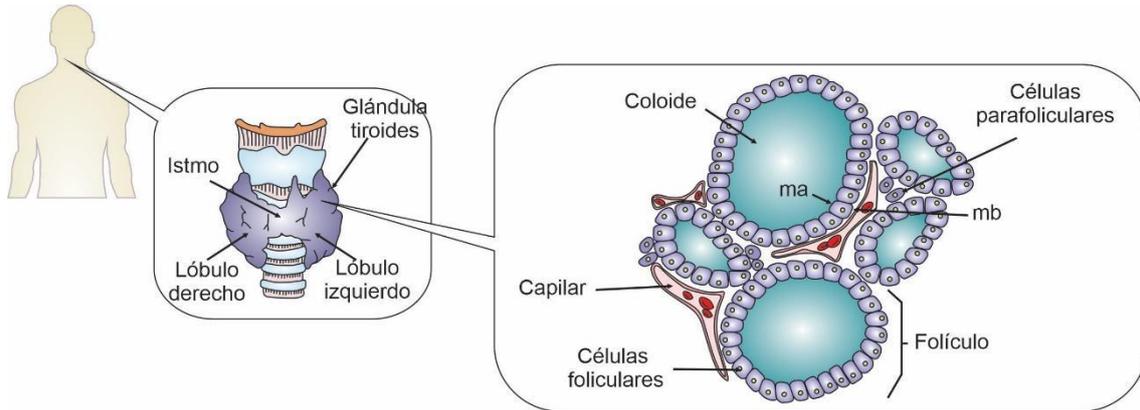
La glándula tiroides se sitúa en el cuello sobre la cara anterior de la tráquea, justo por debajo de la laringe, y se encuentra en estrecha relación con las glándulas paratiroides y con los nervios laríngeos. Pesa unos 15-20 gramos y está formada por dos lóbulos, uno derecho y otro izquierdo, conectados por un istmo dando un aspecto similar al de una mariposa.

Es de fácil acceso para su estudio ya que puede observarse y palparse de manera sencilla. Así como también es fácil la realización de cualquier tipo de estudio complementario (punción, ecografía, etc) para su análisis.

Desde el punto de vista histológico presenta dos tipos celulares diferentes: las células foliculares y las parafoliculares (células C). Las primeras, forman la unidad folicular y son las encargadas de la síntesis de hormonas tiroideas, esenciales para el desarrollo, crecimiento y metabolismo normales. Las segundas, no forman parte de la unidad folicular y secretan calcitonina, una hormona que interviene en la homeostasis de calcio y fósforo (*ver Capítulo 18*).

El folículo tiroideo constituye la unidad funcional de la tiroides. Se encuentra formado por células foliculares dispuestas en forma de esfera rodeando a un núcleo acelular de un alto contenido proteico, principalmente tiroglobulina, que sirve como depósito de hormonas tiroideas y es denominado coloide. Cada uno de los folículos está separado del resto por tejido conectivo, en donde se encuentran las células parafoliculares. En la **Figura 14.2.1** se muestra un esquema de la estructura histológica de la tiroides. La altura de las células foliculares, es decir su tamaño, puede variar de acuerdo con el grado de estimulación que ejerza la tirotrófina (TSH) sobre la tiroides, pasando de un epitelio cuboide (bajos niveles de TSH) a un epitelio columnar (altos niveles de TSH). Esto es importante, ya que elevados niveles de TSH generarán un aumento del tamaño de la glándula, situación conocida como *bocio*. Como veremos más adelante, el tamaño de la glándula es independiente a su función, es decir existe bocio con hiper y con hipofunción.

Figura 14.2.1. Estructura de la glándula tiroides



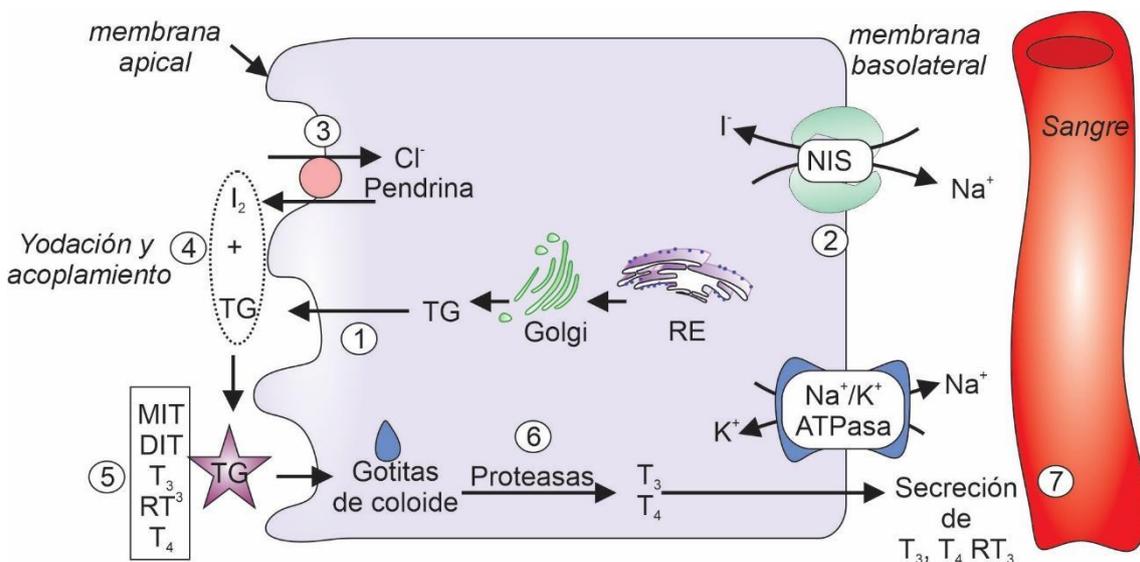
La glándula tiroides tiene células epiteliales foliculares y parafoliculares. Las primeras forman los folículos involucrados en la producción de las hormonas tiroideas. Las células foliculares tienen una membrana basal (mb) que "mira" hacia la sangre y otra membrana apical (ma) hacia la luz del folículo.

Síntesis de Hormonas Tiroideas

Desde el punto de vista bioquímico las hormonas tiroideas son las únicas que requieren de manera esencial la ingesta de yodo para su síntesis (se necesitan aproximadamente 100 microgramos diarios para que no se genere un estado de carencia). Este elemento está distribuido de forma desigual en la naturaleza, siendo abundante en las zonas costeras, y escaso en las zonas montañosas, lo que puede dar lugar a un déficit que altere la síntesis hormonal.

- Las hormonas tiroideas son aminos derivadas del aminoácido tirosina y son sintetizadas por las células epiteliales foliculares de la glándula tiroides en respuesta a la estimulación por parte de la TSH. En la **Figura 14.2.2** se esquematiza una célula folicular encargada de la síntesis humoral.

Figura 14.2.2. Síntesis de las hormonas tiroideas



Pasos esquemáticos de la síntesis de las hormonas tiroideas (los números de la figura se corresponden con la numeración en el texto). TG: tiroglobulina; NIS: cotransportador sodio-yoduro; I⁻: yodo; MIT: 3-monoyodotirosina; DIT: 3,5-diiodotirosina; T₃: triyodotironina; T₄: tetrayodotironina; RT₃: T₃ reversa.

El proceso de biosíntesis de las hormonas implica varios eventos, que se describen a continuación:

Síntesis de tiroglobulina: la tiroglobulina (TG) es una glucoproteína que contiene grandes cantidades de tirosina. Es sintetizada en el retículo endoplasmático rugoso y empaquetada por el aparato de Golgi para luego ser transportada en vesículas y expulsada a la luz folicular a través de la membrana apical de las células foliculares.

Cotransporte sodio-yodo: el yodo se absorbe con gran velocidad en el tubo digestivo a partir de los alimentos en forma de yoduro (I^-). La mayor parte del yoduro absorbido es eliminado por vía renal, aunque una fracción del mismo se transporta activamente desde la sangre al interior de las células epiteliales foliculares, en contra de gradientes tanto químicos como eléctricos, a través de un cotransportador sodio-yoduro denominado NIS (del inglés natrium-iodide symporter). Dicho cotransportador utiliza la energía del gradiente de sodio, aportado por la bomba Na^+/K^+ ATPasa, para ingresar 2 iones de sodio y un yoduro a la célula folicular. La actividad del cotransporte está regulada por la concentración de TSH y de yodo en el organismo. Así, cuando hay carencia del mismo, se estimula el proceso intentando compensar la deficiencia.

Oxidación del yoduro: una vez que el yoduro es bombeado al interior de la célula, la atraviesa hasta la membrana apical donde es liberado a la luz del folículo por medio del intercambiador cloro-yoduro denominado pendrina. A su vez, es oxidado a yodo elemental (I_2) por la enzima peroxidasa, también implicada en los procesos de organificación y acoplamiento. Dicha enzima es una hemoproteína que utiliza peróxido de hidrógeno como donante de oxígeno, aportado por la enzima oxidasa dual 2 (DUOX2) presente en la membrana apical.

Organificación del yodo: el yodo se combina por medio de enlaces covalentes con los residuos de tirosina de la tiroglobulina, a través de la peroxidasa tiroidea. Cada residuo cuenta con dos sitios disponibles para la unión al yoduro oxidado (posición 3 o 5 del anillo). Se requiere un átomo de yodo para formar 3-monoyodotirosina (MIT) y dos átomos para formar 3,5-diyodotirosina (DIT), que quedarán unidas a la tiroglobulina hasta que la glándula sea estimulada a sintetizar hormonas tiroideas.

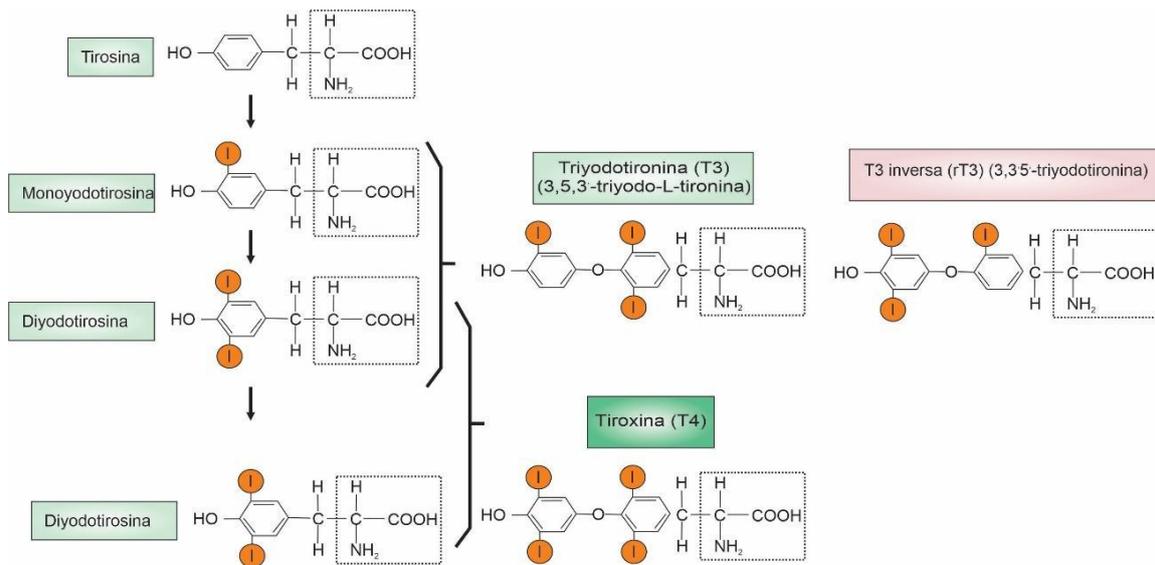
Reacción de acoplamiento: existen tres tipos de acoplamiento que se resumen en la Figura 14.2.3. Por un lado, dos moléculas de DIT se combinan para formar tetrayodotironina (T4). Por el otro, una molécula de DIT se combina con una molécula de MIT para formar triyodotironina (T3) o triyodotironina reversa (rT3), en menor cantidad. La primera reacción es más rápida y, como consecuencia, se produce aproximadamente diez veces más T4 que T3. Una porción de MIT y DIT no se acopla (queda como “sobrante”) y simplemente permanece unida a la tiroglobulina. La tiroglobulina yodada se almacena en la luz folicular como coloide hasta que la glándula tiroidea sea estimulada para secretar sus hormonas al torrente sanguíneo. Este depósito cuenta con una cantidad de hormona tiroidea suficiente para 2-3 meses.

Endocitosis de la tiroglobulina: cuando se estimula la glándula tiroidea, la tiroglobulina yodada sufre un proceso de endocitosis hacia el interior de las células epiteliales foliculares y es transportada en dirección a la membrana basal por acción microtubular.

Hidrólisis de la T4 y T3: las vesículas que contienen a la tiroglobulina se fusionan con las membranas lisosómicas dentro de las células foliculares formando un lisoendosoma. Las proteasas lisosómicas hidrolizan los enlaces peptídicos para liberar T4, T3, rT3, MIT y DIT de la tiroglobulina. La T4, la T3 y la rT3 son transportadas a través de la membrana basal al interior de los capilares cercanos, para ser liberadas a la circulación sistémica. La MIT y la DIT permanecen en la célula folicular y son recicladas para la síntesis de nueva tiroglobulina. Aproximadamente el 90% de la hormona tiroidea secretada por la tiroides a la sangre se libera en forma de T4, casi el 10% como T3 y muy poca cantidad como rT3 (funcionalmente inactiva).

Desyodación de MIT y DIT: la MIT y la DIT son desyodadas en el interior de la célula folicular por la enzima desyodinasa tiroidea. El yodo generado en esta etapa es reciclado al depósito intracelular y añadido al yodo proveniente de la ingesta. Las moléculas de tirosina se incorporan a la síntesis de nueva tiroglobulina para comenzar otro ciclo. De esta forma, tanto el yodo como la tirosina son “rescatados” por la enzima desyodinasa. **La Figura 14.2.3** muestra los pasos para la formación de las hormonas tiroideas y su estructura final.

Figura 14.2.3. Hormonas tiroideas



Estructura final de las hormonas tiroideas desde el aminoácido tirosina. C, H y O son las moléculas de carbono, hidrógeno y oxígeno, respetivamente.

Esta compleja síntesis hormonal pone en evidencia la siguiente conclusión: si no se ingiere yodo no es posible la síntesis de hormonas tiroideas, generando un estado de carencia hormonal con posibles graves consecuencias. La síntesis de estas hormonas ocurre parcialmente en el medio intracelular y parcialmente en el extracelular, ya que su síntesis se completa en la luz del fólculo tiroideo donde son almacenadas hasta su posterior secreción al torrente sanguíneo.

Todo este proceso se encuentra regulado en varios niveles, como se detallará en el próximo apartado, siendo indispensable el accionar de la TSH sobre los receptores tiroideos.

Regulación Hormonal

En líneas generales, y como ya ha sido desarrollado en el *Capítulo 14*, el hipotálamo secreta hormona liberadora de tirotrófina (TRH) y ésta viaja por sangre hasta la adenohipófisis para estimular a las células tirotróficas a liberar tirotrófina (TSH), también conocida como hormona estimulante de la tiroides. Esto desencadena la secreción de hormonas tiroideas desde la glándula tiroides, que circulan por la sangre ejerciendo sus múltiples funciones en los tejidos, y a su vez, ejercen un control mediante retroalimentación negativa sobre la secreción tanto de TRH como de TSH. Esto quiere decir, que la correcta síntesis y secreción de hormonas tiroideas requiere de múltiples vías estimuladoras e inhibitoras. Todas estas vías se explicarán con mayor detalle a continuación.

Las principales fuentes de TRH se encuentran en el núcleo arcuato y la eminencia media del hipotálamo. La TRH liberada por las neuronas hipotalámicas viaja hasta la hipófisis anterior (o adenohipófisis) mediante el sistema portal hipofisario. Una vez alcanzada la hipófisis anterior, la TRH se une a su receptor específico que se encuentra situado en las membranas celulares de las células tirotróficas. La activación del receptor, acoplado a proteína G_q , desencadena la vía de la fosfolipasa C con la consecuente formación de diacilgliceroles (DAG) e inositoltrifosfato (IP3) (*ver Capítulo 5*). El DAG estimula a la proteína-quinasa C, lo que provoca la fosforilación de proteínas específicas, y el IP3 provoca la salida de Ca^{2+} desde sus almacenes internos, elevando la concentración intracelular del mismo. El resultado es un aumento tanto en la síntesis como en la liberación de TSH, que se encuentra almacenada en gránulos secretores para ser liberada a la sangre cuando lleguen las señales adecuadas.

Las células tirotróficas suponen un número relativamente pequeño de las células contenidas en la hipófisis anterior. La TSH que liberan es una glucoproteína con una cadena α y otra β . La subunidad α es idéntica a la de otras hormonas como la LH o FSH, formando de esta manera una familia de hormonas con gran homología estructural y funcional. La subunidad β de cada hormona es diferente y es la que confiere especificidad biológica, permitiendo de esta forma la unión a sus receptores específicos.

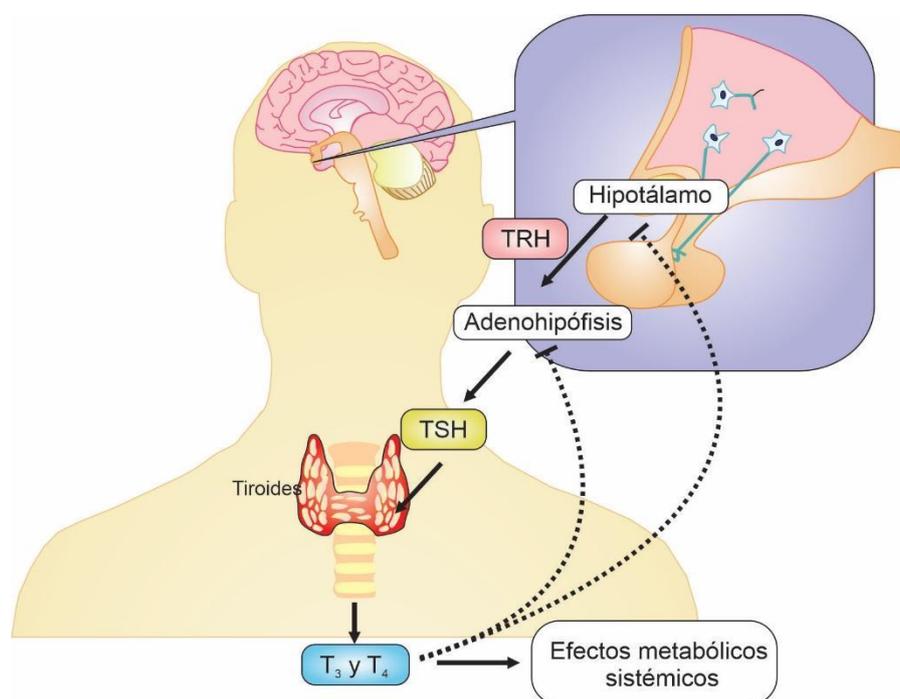
Ahora bien, ¿qué significa que la TSH tiene un efecto trófico sobre la glándula tiroides?

El receptor de TSH de las células foliculares tiroideas se encuentra acoplado a una proteína G_s , a través de la cual activa a la enzima adenilato ciclasa, y aumenta los niveles de AMPc que actúa como segundo mensajero y genera la estimulación de todas las etapas de la biosíntesis de las hormonas tiroideas. A su vez, promueve la vascularización de la glándula y genera aumento del tamaño (hipertrofia) y aumento del número de células (hiperplasia) de la tiroides cuando sus concentraciones se mantienen elevadas en el tiempo. Dichas funciones, son reguladas por la TSH aproximadamente a partir de las 13 semanas de edad gestacional, momento en el cual comienzan a desarrollarse las células tirotróficas de la adenohipófisis. Esto es importante recordarlo ¡la TSH tiene un efecto trófico sobre la glándula tiroides!

Entonces ¿cuál es el “freno” para la síntesis de las hormonas tiroideas? La clave es la retroalimentación negativa.

La T4 y la T3 libres circulantes inhiben tanto la síntesis de TRH por las neuronas hipotalámicas como la liberación de TSH por las células tirotropas de la hipófisis anterior. La TSH es muy sensible a cualquier alteración en los niveles de T4 y T3 libres; una reducción del 50% en los niveles de T4 libre puede aumentar la concentración plasmática de TSH entre 50 y 100 veces. Por el contrario, un exceso de hormonas tiroideas reduce la concentración plasmática de TSH. En la **Figura 14.2.4** se muestra un esquema del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo.

Figura 14.2.4. Eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo



TRH: hormona liberadora de tirotrófina; TSH: tirotrófina; triyodotironina; T4: tetrayodotironina

Los mecanismos de retroalimentación negativa pueden ser tanto directos como indirectos. En la vía directa, la T3 intracelular inhibe la síntesis tanto de la cadena α como de la cadena β de la TSH modulando la transcripción genética. Esto sucede debido a que los genes de las cadenas de la TSH presentan elementos de respuesta a T3 en sus regiones promotoras que actúan como inhibidores. A su vez, la T3 inhibe la transcripción del gen de la pro-TRH por un mecanismo similar. En la vía indirecta, la T3 intracelular reduce el número de receptores de TRH expuestos en la superficie de la célula tirotrófica disminuyendo la sensibilidad de éstas a la TRH.

A pesar de que los niveles de T4 y T3 son los principales desencadenantes de la retroalimentación negativa para el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo, hay otros mecanismos implicados en la regulación de la actividad y el trofismo de la tiroidea, así como de los niveles de hormonas tiroideas en sangre, como lo son el sistema nervioso autónomo, diversos factores de crecimiento, factores ambientales o alteraciones del medio interno, entre otros. Por ejemplo, la exposición de un animal al frío incrementa la producción de hormonas tiroideas como mecanismo

compensatorio para elevar el metabolismo basal y la temperatura corporal (*ver Capítulo 23*). Por el contrario, niveles elevados de la fracción β de la hormona coriónica humana (β -HCG) durante el embarazo, o el aumento de los reactantes de fase aguda (IL-1, IL-6, TNF α) liberados ante un proceso inflamatorio agudo, reducen la secreción de TSH y el efecto tiroestimulante. A su vez, la excitación y la ansiedad, factores que estimulan al sistema nervioso simpático, generan disminución de las hormonas tiroideas para compensar el aumento de temperatura y del metabolismo que produce la descarga simpática.

Como se ha visto, la regulación de la concentración de hormonas tiroideas en sangre es sumamente compleja y su conocimiento es indispensable para entender cómo diversas situaciones alteran los niveles plasmáticos de dichas hormonas, pudiendo generar manifestaciones clínicas diversas.

Transporte en sangre y desyodación periférica

En la circulación, tanto la T4 como la T3 se unen en un alto porcentaje a proteínas plasmáticas producidas por el hígado, como por ejemplo la globulina de unión a tiroxina (TBG), la albúmina o la transtirretina (TTR). Aproximadamente el 99,98% de la T4 circula fijada a proteínas y la T3 presenta un índice de unión algo inferior de alrededor del 99,5%. Esto resulta importante ya que la fracción de hormona que circula libre o no unida a proteínas es la responsable de las acciones de las hormonas tiroideas en sus tejidos diana, es decir que es la fracción biológicamente activa.

La cantidad de TBG en plasma puede variar notablemente en diferentes situaciones. Por ejemplo, en la insuficiencia hepática hay una disminución de TBG en sangre, producto de una menor síntesis proteica por parte del hígado, generando una mayor cantidad de hormona libre con una consecuente inhibición de la síntesis de T4 y T3 (por retroalimentación negativa). De manera contraria, en el embarazo hay un aumento de estrógenos que inhibe la degradación hepática de TBG ocasionando niveles reducidos de hormona libre, que serán compensados con una mayor síntesis a nivel tiroideo (por menor estímulo inhibitor sobre el eje). Dichas situaciones tienen gran implicancia y pueden generar alteraciones en el metabolismo de las personas.

El elevado índice de unión de las hormonas tiroideas a proteínas plasmáticas tiene varias funciones, entre las cuales se encuentra la posibilidad de tener un gran reservorio de hormonas tiroideas en la circulación, de forma que las concentraciones activas de hormona en la sangre varíen muy poco a corto plazo. A su vez, prolonga sustancialmente la vida media de T4 y de T3 debido a que evita su pérdida a través del filtrado glomerular, siendo las mismas de 7-8 días y de unas 24 horas respectivamente.

Gran parte de la T3 circulante se forma mediante la conversión de T4 a T3 en los tejidos extratiroideos, principalmente en hígado y riñones, quitándole un átomo de yodo a dicha hormona. La presencia de un gran reservorio de T4 en la sangre proporciona una reserva de prohormona disponible para la síntesis de T3. Esta reserva puede ser especialmente importante, ya

que la T3 es responsable de la mayor parte de la actividad biológica de las hormonas tiroideas. También, ciertos tejidos del cuerpo tienen la capacidad de desyodar selectivamente la T4 produciendo rT3 (biológicamente inactiva). Tanto la T3 como la rT3 pueden volver a desyodarse para dar lugar a DIT y MIT que carecen de poder biológico.

La importancia de la desyodación periférica de T4 a T3 puede apreciarse fácilmente al observar que las personas tiroidectomizadas (es decir, aquellas a las que se les ha extirpado la glándula tiroidea) presentan unas concentraciones normales de T3 circulante al ser tratadas con un suplemento de T4 por vía oral.

Estas conversiones se encuentran controladas por tres desyodasas:

Desyodasa tipo 1: abunda en el hígado, los riñones, el músculo esquelético y la tiroides. Se piensa que es la responsable de generar la mayoría de la T3 que alcanza la circulación.

Desyodasa tipo 2: se encuentra sobre todo en la hipófisis, el sistema nervioso central (SNC) y la placenta, donde aporta T3 que se produce a nivel local a partir de la T4 plasmática. Esta enzima tiene una especial importancia, ya que la T3 que se produce allí es la encargada de la retroalimentación inhibitoria de la liberación de TSH.

Desyodasa tipo 3: convierte la T4 en la rT3 inactiva.

La actividad relativa de las desyodasas varía en respuesta a estímulos fisiológicos y patológicos. La restricción calórica y el estrés intenso inhiben la desyodasa tipo 1 disminuyendo los niveles de T3 y elevando por defecto los niveles de rT3, generando una reducción en el consumo de oxígeno y en la tasa metabólica. Así, los tejidos periféricos regulan el estímulo que reciben de la T4 libre presente en la sangre en base a sus necesidades. A su vez, la desyodasa tipo 2 no es afectada por la restricción calórica. De esta forma, los niveles locales de T3 en la hipófisis son normales y las células tirotropas de la hipófisis siguen presentando cantidades normales de T3 sin ningún aumento de TSH como compensación.

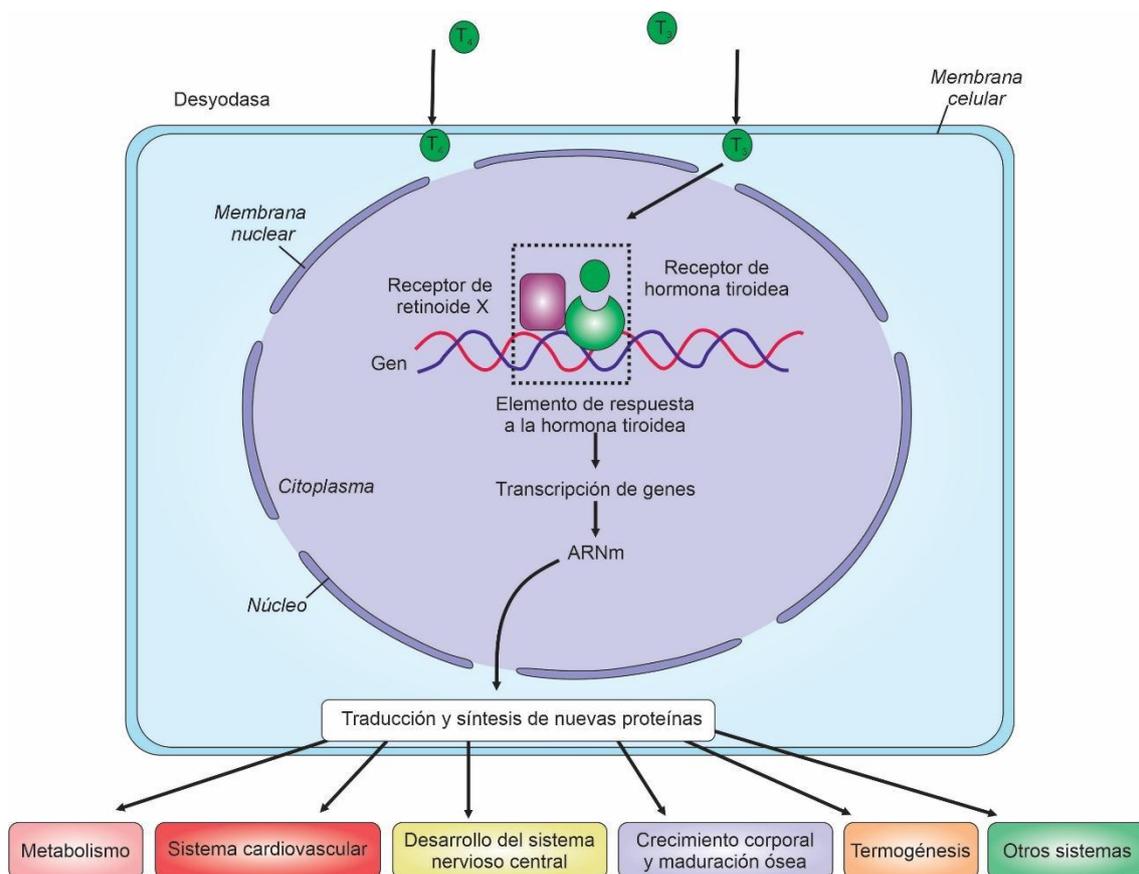
Como conclusión, la disponibilidad biológica de las hormonas tiroideas está determinada por su secreción, por la afinidad y concentración de proteínas transportadoras, por su activación o inactivación periférica y, dado que las desyodasas y los receptores hormonales son intracelulares, por la penetración o transporte a través de la membrana plasmática. En este último punto cabe destacar que si bien son hormonas lipofílicas que atraviesan con facilidad las membranas biológicas, se han encontrado proteínas transportadoras de membrana específicas para tiroinas, como el transportador de aminoácidos MCT8 (monocarboxylate anion transporter) cuya función aún no queda del todo clara.

Efectos en los Tejidos

Las hormonas tiroideas tienen efecto sobre casi la totalidad de los sistemas y tejidos, estimulando el metabolismo y el desarrollo. La mayoría de las acciones se producen al unirse a sus receptores nucleares, que se encuentran unidos a los elementos de respuesta del ADN en las regiones promotoras de ciertos genes específicos. Estos receptores, tienen una gran homo-

logía con otros tipos de receptores esteroideos como los de ácido retinoico, vitamina D o PPAR, pudiendo actuar como homodímeros o, como ocurre principalmente, como heterodímeros en asociación con el receptor X de retinoides (RXR). De esta forma, regulan la transcripción genética y la traducción de ciertas proteínas, ya sea activando o inhibiendo su expresión. Los receptores nucleares tienen una afinidad 10 veces mayor por la T3 que por la T4. Este hecho, sumado a la desyodación periférica de T4 a T3, hace que la T3 ocupe aproximadamente el 90% de los receptores en el estado eutiroideo y, como se mencionó anteriormente, sea la de mayor actividad biológica. La **Figura 14.2.5** esquematiza la vía de señalización intracelular activada por las hormonas tiroideas y sus acciones generales.

Figura 14.2.5. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas



Esquema simplificado del mecanismo de acción de las hormonas tiroideas en el interior celular y efectos finales principales.

En la vía clásica de señalización de las hormonas tiroideas, el receptor se encuentra en el núcleo, unido al sitio promotor de un gen específico. Cuando la hormona se une a su receptor, el cual puede presentarse como homodímero o en el caso de la figura como heterodímero con el receptor de retinoide X, se forma un elemento de respuesta que actúa como un factor de transcripción iniciando la transcripción del gen. En consecuencia, el ARNm codifica para una nueva proteína. Las proteínas sintetizadas participan en múltiples procesos dependiendo del tejido, como se muestra en la parte inferior de la figura.

Además de unirse a los receptores del núcleo, la T4 y la T3 se unen a ciertos puntos del citosol, de los ribosomas y de las mitocondrias realizando acciones no genómicas en varios tejidos, entre ellos el corazón, el músculo, la grasa y la hipófisis. Se ha demostrado que aumentan la fosforilación oxidativa en las mitocondrias e intervienen en fenómenos postranscripcionales y postraduccionales. Las dianas no genómicas de las hormonas tiroideas incluyen canales iónicos, segundos mensajeros y proteínas-cinasas. No está claro si estas acciones se producen mediante receptores tiroideos o si están implicadas otras proteínas ligantes de gran afinidad a las hormonas tiroideas.

Un exceso de hormonas tiroideas eleva la tasa metabólica basal (TMB) medida en función de la producción de calor (calorimetría directa) o del consumo de O₂ (calorimetría indirecta). A la inversa, una deficiencia de hormona tiroidea se acompaña de un descenso en la TMB (ver *Capítulo 13*). Las hormonas tiroideas aumentan la TMB al estimular reacciones tanto catabólicas como anabólicas en distintas vías que afectan a las grasas, los hidratos de carbono y las proteínas:

Metabolismo de los hidratos de carbono: aumentan la absorción intestinal de hidratos de carbono y la velocidad de captación de glucosa por parte de los tejidos muscular y adiposo. Además, aumentan la producción hepática de glucosa al aumentar la disponibilidad de sustratos (aminoácidos y glicerol) necesarios para la actividad gluconeogénica del hígado, e inducen específicamente la expresión de varias enzimas fundamentales para la gluconeogénesis, como la piruvato-carboxilasa y la glucosa-6-fosfatasa.

Metabolismo de las proteínas: los aminoácidos necesarios para aumentar la gluconeogénesis hepática proceden de una mayor proteólisis, sobre todo a nivel del músculo. Fisiológicamente estimulan la síntesis proteica y el crecimiento corporal, pero cuando sus concentraciones se encuentran elevadas, la síntesis se ve superada por la degradación dando lugar a una pérdida neta de proteína en el músculo con la consecuente atrofia, debilidad y disminución de la masa muscular, así como mayor pérdida de nitrógeno por orina en forma de urea.

Metabolismo de lípidos: promueven la lipólisis por efectos indirectos, gracias a la regulación heteróloga ascendente de receptores β -adrenérgicos, y por efectos directos, como el aumento de receptores para lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el incremento del metabolismo intracelular del colesterol. De esta forma, aumentan la degradación de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo, liberando ácidos grasos (AG) y glicerol. Los AG actúan como combustible del hígado para cumplir con la demanda de energía necesaria para la gluconeogénesis, y el glicerol proporciona parte del material de sustrato para la misma. Al igual que pasa con las proteínas, también son necesarias unas cantidades pequeñas de hormona tiroidea para la síntesis normal de AG por el hígado.

Al acelerar el ritmo de producción de glucosa, la síntesis y degradación de proteínas, y tanto la lipogénesis como la lipólisis, las hormonas tiroideas estimulan el consumo de energía y promueven ciclos improductivos que contribuyen de forma significativa al mayor consumo de O₂. Por otro lado, potencian los efectos de otras hormonas (catecolaminas, glucagón, hormona del crecimiento) sobre dichos procesos.

Actividad de la bomba Na^+/K^+ : en el músculo, el hígado y el riñón, los aumentos en el consumo de oxígeno inducidos por las hormonas tiroideas van acompañados de aumentos en la actividad de la bomba Na^+/K^+ de la membrana plasmática. Este aumento del transporte iónico se debe a una mayor síntesis de nuevas unidades transportadoras (más bombas) que se insertan en la membrana plasmática. La mayor actividad de la bomba consume más ATP, lo que provoca un mayor consumo de O_2 y más generación de calor.

Termogénesis: se ha demostrado que las hormonas tiroideas pueden afectar a la tasa metabólica y la termogénesis en los roedores. La grasa parda de estos animales expresa una proteína desacoplante (UCP) mitocondrial o termogenina, que disocia la fosforilación oxidativa de la generación de ATP. De este modo, la mitocondria consume O_2 y produce calor sin generar ATP. Tanto la T3 como la estimulación adrenérgica (receptores β_3) aumentan la respiración mitocondrial en el tejido adiposo pardo al estimular este mecanismo de desacoplamiento. A su vez, un exceso de hormonas tiroideas aumenta la sensibilidad de los tejidos a la acción de las hormonas adrenérgicas debido a que aumentan la expresión de receptores β -adrenérgicos en la membrana plasmática como se comentó anteriormente.

Actividad cardíaca: regulan la expresión de formas específicas de la cadena pesada de la miosina en el tejido cardíaco. Estas isoformas se asocian a una mayor actividad de la actina y a un acortamiento más rápido de las fibras musculares. A su vez, el aumento de los receptores β -adrenérgicos aumenta la sensibilidad por las catecolaminas y promueve una mayor frecuencia cardíaca. Por otro lado, generan vasodilatación por efecto directo sobre los vasos sanguíneos y por el aumento de la temperatura, lo que lleva a disminución de la resistencia periférica y de la presión arterial diastólica. Esto favorece la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona aumentando la volemia y el retorno venoso, con el consiguiente aumento de la precarga y del volumen sistólico. También aumentan la síntesis de la ATPasa activada por Ca^{2+} (SERCA) y regulan en forma negativa a las proteínas inhibitorias de SERCA (fosfolamban). Todo esto lleva a un aumento del efecto inotrópico y cronotrópico cardíaco, y a un aumento del gasto cardíaco, destinado a favorecer el aporte de oxígeno y nutrientes hacia los tejidos (*ver Capítulo 9*).

Crecimiento y desarrollo: durante los primeros años de vida, las hormonas tiroideas intervienen en la formación de mielina y de sinapsis neuronales. Se cree que regulan el ensamblaje de microtúbulos, siendo éste un paso fundamental para el crecimiento neuronal. Por otro lado, actúan sinérgicamente con la hormona del crecimiento y las somatomedinas para promover la formación y maduración ósea. Esto se ve reflejado en el hipotiroidismo, donde producto de una escasez de hormona tiroidea, se produce un síndrome conocido como *cretinismo*, que se caracteriza por discapacidad intelectual profunda, retraso del desarrollo motor, estatura corta con edad ósea menor a la edad cronológica, cabello denso y áspero, etc. (*ver Capítulo 25*). Por esta razón, actualmente es obligatorio realizar pruebas de detección de hipotiroidismo congénito en los recién nacidos.

Todas estas acciones, hacen que las hormonas tiroideas no sean esenciales para la vida, pero sí para el crecimiento normal y el desarrollo de los niños. En los adultos la principal función es

la de favorecer el consumo de oxígeno y el metabolismo oxidativo de los tejidos logrando un aumento del metabolismo basal y de la temperatura corporal, cumpliendo función termogénica.

Exceso y deficiencia de hormonas tiroideas

Como las hormonas tiroideas cumplen múltiples funciones que modulan el crecimiento y metabolismo de las personas, es lógico pensar que estos procesos se verán modificados en alza o en baja al aumentar o disminuir sus concentraciones en sangre, respectivamente. Simplemente a modo ejemplificador, y de forma resumida, se comentará en este apartado algunas características del exceso y de la deficiencia de hormonas tiroideas, con el fin de alcanzar una mejor comprensión de los procesos fisiológicos vistos a lo largo de todo el capítulo.

Hipertiroidismo: todos los efectos de las hormonas tiroideas se verán aumentados excesivamente. De esta manera, el aumento del metabolismo basal y del consumo de oxígeno genera pérdida de peso y excesiva producción de calor y sudoración. A su vez, como aumentan la cantidad de receptores β - adrenérgicos en el corazón, producen taquicardia y aumento de la contractilidad, siendo las complicaciones más graves las arritmias o la insuficiencia cardíaca. Por otro lado, al estimular el sistema nervioso pueden producir temblor, nerviosismo, irritabilidad e insomnio entre otros.

Hipotiroidismo: en este caso se verá una disminución de los efectos provocados por las hormonas tiroideas. Si se analizan las mismas variables, rápidamente nos damos cuenta que se enlentece el índice metabólico y el consumo de oxígeno, generando aumento de peso y menor calor corporal con intolerancia al frío. En cuanto a la actividad cardíaca, la disminución de los receptores adrenérgicos

genera disminución de la frecuencia cardíaca y fatiga por falta de perfusión tisular. Por otra parte, al disminuir la estimulación sobre el sistema nervioso, puede causar enlentecimiento de los movimientos, somnolencia, disminución de la capacidad mental, apatía, etc. Por último, las mujeres hipotiroideas pueden tener alteraciones de su eje gonadal y como consecuencia en su ciclo menstrual (ver *Capítulo 19*).

¿Sabías qué?

La *enfermedad de Graves* es un tipo de hipertiroidismo generado por autoanticuerpos (es una enfermedad autoinmune... ¡los anticuerpos se generan contra componentes propios y no contra los extraños!) que activan de manera exagerada la producción de hormonas tiroideas.

¿Sabías qué?

El *bocio endémico* es un tipo específico de hipotiroidismo que se genera en algunas zonas montañosas por déficit de iodo. Actualmente hay alimentos (como las harinas y la sal de mesa) que están suplementados con iodo para prevenir dicha situación.

¿Sabías qué?

Conociendo los sistemas de regulación por retroalimentación negativa que ejercen T3 y T4 sobre la adenohipófisis podemos darnos cuenta con un análisis de sangre “donde está el problema”.

Por ejemplo...una persona tiene síntomas de hipotiroidismo, pero ¿dónde está el problema? ¿Es la hipófisis que no produce TSH? ¿El hipotálamo que no produce TRH? ¿O es acaso la tiroides, que aun habiendo TSH disponible, no produce la T3 y T4?

Imaginemos que en un análisis de sangre le medimos T4 y TSH. La T4 ya sabemos que va a estar disminuida porque la persona tiene hipotiroidismo....pero....¿la TSH?

¿Qué significa si encontramos la TSH muy alta? ¿Qué puede estar pasando?... ¡Claro! El problema está en la tiroides, que a pesar de tener el estímulo de la TSH no es capaz de producir las hormonas...y como no está la retroalimentación negativa sobre la hipófisis, ésta sigue produciendo la TSH en exceso....y eso además genera bocio! ¿Se acuerdan? El aumento del tamaño de la glándula por el efecto trófico de la TSH.

¿Y si la TSH también se encuentra en concentraciones bajas en sangre? ¿Podemos estar seguros que el problema está en la hipófisis que no la produce? Claro que no....también puede ser el hipotálamo que no produzca la TRH. Otra vez nos salva conocer la fisiología. Como la TRH es difícil medirla, se puede inyectar... ¡sí! Le inyectamos TRH, esperamos y extraemos nuevamente sangre para medir la TSH. ¿Qué posibilidades se les ocurren? Si la TSH sigue baja (aun en presencia de TRH) quiere decir que el problema es de la hipófisis, pero por el contrario, si la TSH aumentó, inferimos que el problema está en el hipotálamo que no produce suficiente TRH.

Así, existen hipotiroidismos primarios (cuando el problema está en la tiroides, T4 baja y TSH muy alta), secundarios (cuando el problema está en la hipófisis, T4 y TSH bajas, insensible a TRH) y terciarios (cuando el problema está en el hipotálamo, T4 y TSH bajas, sensibles a TRH).

¡Fascinante! ¡Esto se puede aplicar a todos los ejes hormonales!

El estudiante podrá acceder a un video explicativo del tema a cargo del docente de la Cátedra de Fisiología, *Lucas Gracia*, en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128721>.

Referencias

- Boron, W and Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.
- Best y Taylor. (2010). *Bases fisiológicas de la práctica médica*. Argentina: Panamericana.
- Cingolani, H. E., Houssay, A. A. (2014). *Fisiología Humana de Houssay*. Argentina: Ateneo.
- Costanzo, L. (2011). *Fisiología*. España: Elseiver.
- Guyton, AC and Hall, JE. (2016). *Fisiología Médica*. España: Elseiver.

CAPÍTULO 16

Páncreas endócrino

Jimena Fernández y Juana Evangelina Rincón

En el presente capítulo abordaremos la función principal de las hormonas del páncreas endócrino, insulina y glucagón, que es regular los valores de glucosa en sangre (glucemia). Como veremos a lo largo del capítulo, es muy importante mantener los valores de glucemia en su límite normal, ya que tanto la hipoglucemia (descenso en los niveles de glucosa en sangre), como la hiperglucemia (ascenso de dichos valores) pueden ser perjudiciales para el organismo.

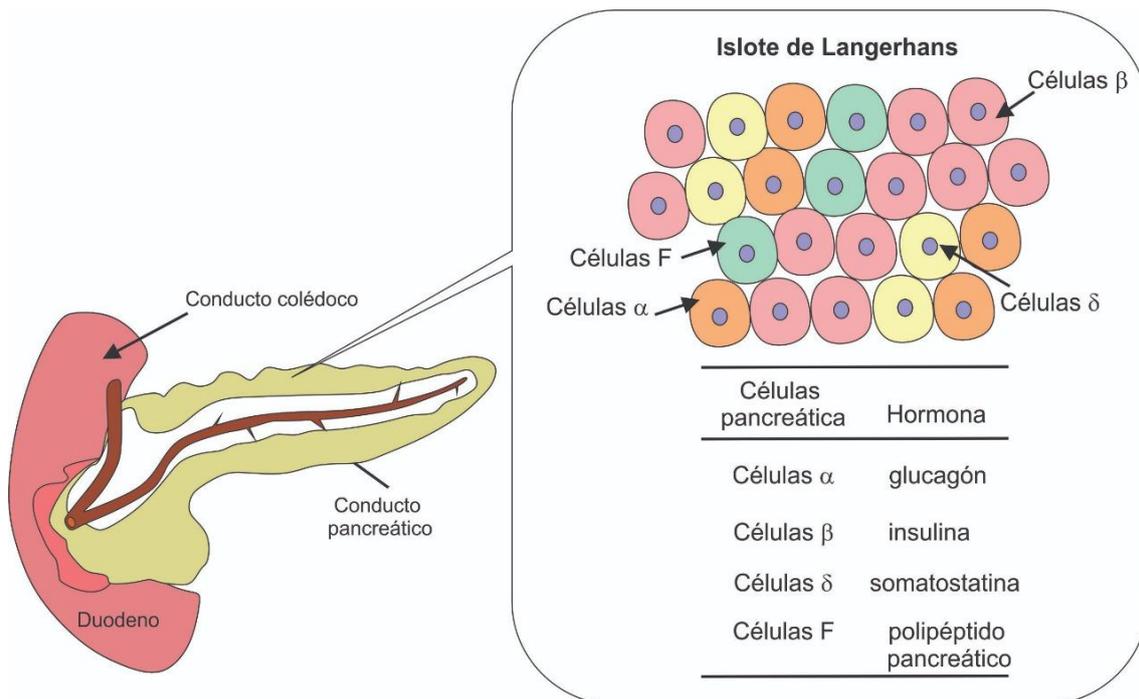
Caso clínico

Camila de 15 años, concurre a la consulta con su médica de cabecera. Al realizar la anamnesis, la médica corrobora una disminución de peso, a pesar de que Camila refiere tener mucho apetito y asegura estar comiendo igual o más que en meses anteriores y un aumento de la sed.

El páncreas es un órgano que se ubica en la curva del duodeno y se divide anatómicamente en una cabeza, un cuerpo y una cola. Funcionalmente se comporta como una glándula mixta porque contiene dos tipos de glándulas: 1- glándulas exócrinas: constituyen el 99 % de su masa y se disponen en grupos formando acinos, encargados de sintetizar y secretar el jugo pancreático compuesto por enzimas digestivas y bicarbonato, que es vertido a la luz intestinal (como fue abordado en el *Capítulo 12*) y 2- glándulas endócrinas: constituyen el 1-2 % de su masa y están dispuestas en agrupaciones denominadas islotes de *Langerhans*, encargados de sintetizar y secretar hormonas al torrente sanguíneo.

El páncreas humano contiene millones de *islotes de Langerhans* con cuatro tipos de células secretoras: células α que constituyen el 20 % del islote y sintetizan y secretan glucagón, células β que constituyen el 65 % del islote y sintetizan y secretan insulina, proinsulina, péptido C y amilina, células δ que constituyen el 10 % del islote y sintetizan y secretan somatostatina y células F que constituyen el 5 % del islote y sintetizan y secretan polipéptido pancreático (**Figura 14.3.1**).

Figura 14.3.1. Tipos celulares en los islotes de Langerhans



Distribución de los distintos tipos celulares que conforman el Islote de Langerhans (páncreas endócrino): células α , β , δ y F. En la tabla se muestran las hormonas principales que sintetiza cada célula.

Los *islotes de Langerhans* se encuentran ricamente vascularizados y reciben inervación de neuronas tanto simpáticas como parasimpáticas. A su vez, las células que conforman los islotes, se comunican entre sí a través de señalización parácrina y de célula a célula a través de uniones en hendidura, regulando mutuamente la secreción de las hormonas.

Insulina

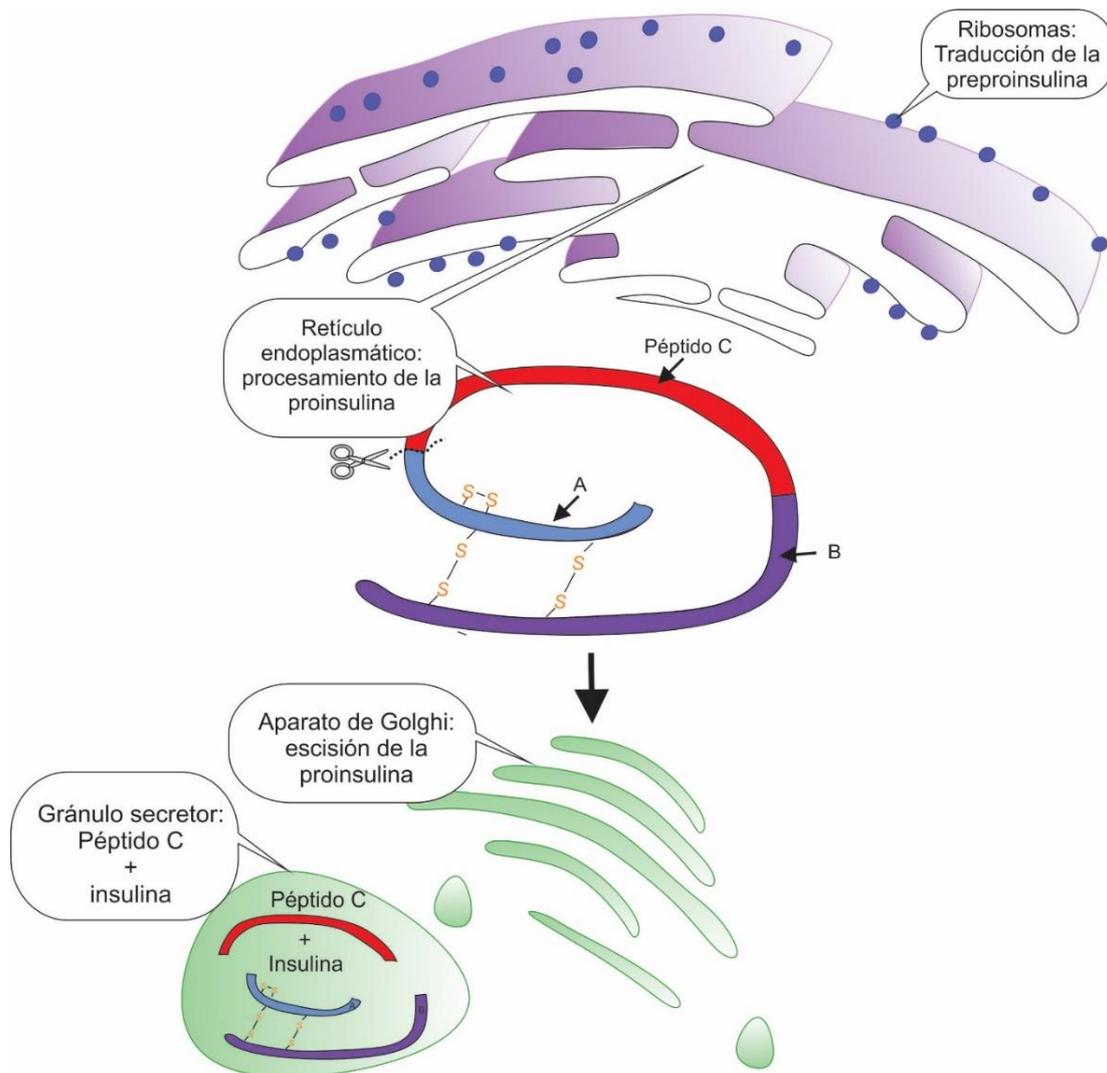
La insulina es una hormona peptídica, sintetizada y secretada por las células β del páncreas. Consta de dos cadenas longitudinales, una cadena A (21 aminoácidos) y una cadena B (30 aminoácidos unidas entre sí por puentes disulfuro). Es capaz de regular la movilización y el almacenamiento del combustible, posibilitando de esta manera que la concentración plasmática de glucosa se encuentre dentro de los límites fisiológicos.

Síntesis de insulina

La síntesis de insulina es codificada por un único gen del cromosoma 11, miembro de una familia de genes que codifican factores de crecimiento relacionados. El ARNm dirige la síntesis ribosómica de la preproinsulina que consta de cuatro péptidos: un péptido señal, las cadenas A y B y el péptido C. Cuando la preproinsulina todavía está sintetizándose, ingresa al retículo endoplasmático rugoso, y el péptido señal se escinde del resto de la proteína, formando la proinsulina (que consta de los péptidos A, B y C). La proinsulina es empaquetada en el aparato

de Golgi en gránulos secretores y durante este proceso de empaquetado, las proteasas escinden el péptido C, formando la insulina (cadena A y B). Una vez que llega el estímulo, la célula β pancreática libera al torrente sanguíneo la insulina y el péptido C en cantidades equimolares. Esto es importante dado que el péptido C se utiliza como indicador de función de la célula β en personas con Diabetes Mellitus Tipo 1 (**Figura 14.3.2**).

Figura 14.3.2. Síntesis de la insulina



Mecanismo de síntesis de la Insulina por la célula β del páncreas y organelas intracelulares involucradas.

Luego de la anamnesis, la médica solicita un análisis completo de sangre y orina, donde encuentra estos valores alterados: glucemia 200 mg/dl, triglicéridos (TAG): 160 mg/dl y glucosuria (glucosa en orina). Con estos resultados del laboratorio y los signos que refiere Camila: poliuria (orina excesiva), polidipsia (sed excesiva), polifagia (sensación de hambre excesivo) y pérdida de peso decide solicitar una *prueba de tolerancia oral a la glucosa*.

Estímulos de la secreción de insulina

La glucosa es el principal regulador de la secreción de insulina. Los niveles de glucemia en individuos sanos en ayunas oscilan entre los 70 y 110 mg/dl. Un ligero aumento de la concentración de glucosa en sangre estimula rápidamente la secreción de insulina, mientras que un descenso de la concentración de glucosa en sangre disminuye su secreción. Por lo tanto, el cambio en la concentración de glucosa en sangre es el principal determinante de la secreción de insulina, ya sea como respuesta a la ingesta o al ayuno. Si bien la hiperglucemia es el principal estímulo para la secreción de insulina, hay otros factores y estados que pueden regular su secreción.

- **Aminoácidos**, como el caso de la *arginina* y la *lisina*, que ejercen un efecto similar al de la hiperglucemia. El aumento de la secreción es menor al que genera un aumento de glucosa en sangre, pero si estos aminoácidos se incorporan al mismo tiempo que se elevan los valores de glucemia, puede darse un aumento considerable de la secreción de insulina. Podemos deducir con esto que la presencia de aminoácidos potencia el efecto estimulante de la glucosa sobre la secreción de insulina.

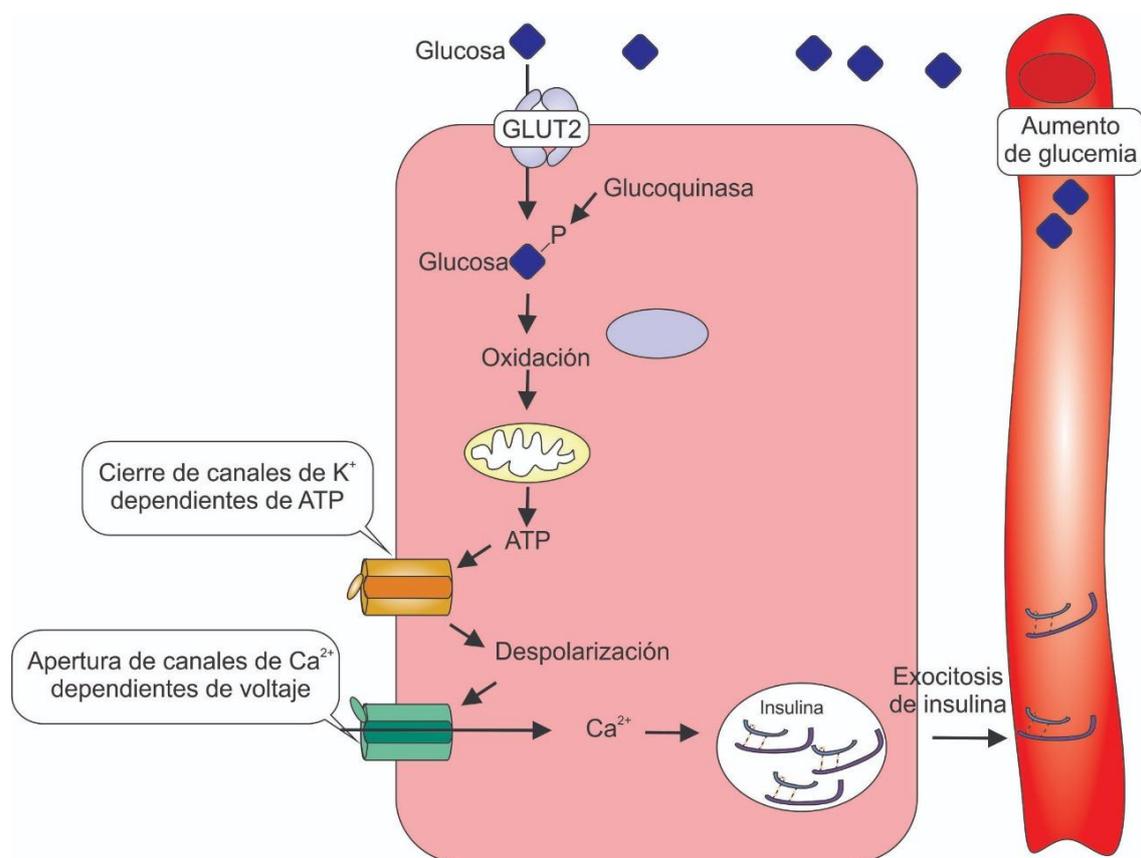
- **Hormonas gastrointestinales (Incretinas)** Las incretinas son hormonas intestinales liberadas al torrente circulatorio en respuesta a la ingestión de nutrientes y participan en la homeostasia de la glucemia, entre ellas el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido inhibidor gástrico (GIP) son los más importantes. También la gastrina, colecistocinina y la secretina pueden estimular levemente su secreción. Cuando incorporamos un alimento, estas hormonas se liberan desde el tubo digestivo, generando de manera anticipada, un aumento de la insulina liberada. Similar a lo que ocurre con los aminoácidos, estas hormonas logran incrementar la secreción insulínica al mismo tiempo que aumentan los valores de glucosa en sangre.

- Por último, el sistema nervioso también puede modificar la secreción de insulina. Aquellas aferencias **parasimpáticas** que lleguen a las células β , estimularán la secreción a través de la acetilcolina. Por el contrario, el **sistema nervioso simpático**, por medio de la adrenalina y noradrenalina, inhibe la secreción.

Mecanismo de secreción

Como se mencionó anteriormente, la secreción de insulina es llevada adelante por las células β del páncreas. Estas células poseen transportadores de glucosa de tipo GLUT 2, los que permiten el ingreso de una cantidad de glucosa proporcional a la concentración que haya en la sangre. Ya en el interior de la célula, la enzima glucoquinasa fosforila la glucosa y la convierte en glucosa 6-fosfato. Esta glucosa será utilizada por la célula y se formará Trifosfato de Adenosina (ATP), el cual inhibe los canales de potasio sensibles al ATP de la célula. El cierre de dichos canales retendrá el K^+ en el citoplasma, llevando a la despolarización de la membrana celular. Por último, dicha despolarización estimulará la apertura de los canales de calcio voltaje-dependientes, lo que permite el ingreso de calcio. Esto será fundamental para que se lleve a cabo la fusión de las vesículas que contienen insulina con la membrana celular, para finalmente ser secretada mediante exocitosis al líquido extracelular (**Figura 14.3.3**).

Figura 14.3.3. Secreción de insulina: acontecimientos intracelulares



Mecanismo de secreción de la Insulina por la célula β del páncreas: 1- entrada de glucosa por los GLUT-2, fosforilación y oxidación. 2- cierre de los canales de K^+ -ATP dependientes y despolarización de la membrana celular. 3- apertura de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependiente. 4- Exocitosis de vesículas con insulina.

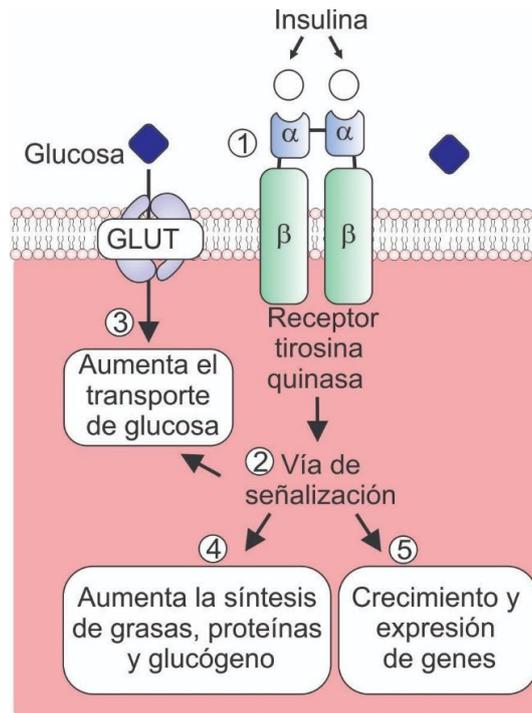
Acción de la insulina: activación de receptores tirosina-quinasa

Para que la insulina pueda ejercer sus efectos en las diferentes células diana, es fundamental que se una y active proteínas receptoras de membrana presentes en estas.

El receptor de insulina es del tipo de receptor tirosina quinasa, los cuales tienen la capacidad de autofosforilarse (ver *Capítulo 5*). Está conformado por cuatro subunidades unidas por puente disulfuro: dos denominadas subunidades α que se encuentran por fuera de la membrana celular y dos subunidades β , que atraviesan la membrana y sobresalen hacia el interior del citoplasma.

En primer lugar, la insulina se une a las subunidades α , y al estar estas cadenas unidas a las subunidades β , generará que la porción que se encuentra en el interior celular se autofosforile. Esta autofosforilación, activa a la tirosina quinasa que fosforila a otras regiones, entre ellas a un grupo llamado sustratos del receptor de insulina (IRS) (proteínas de acoplamiento). El resultado es la activación de enzimas y la inactivación de otras. Por este mecanismo la insulina dirige la maquinaria metabólica intracelular para generar sus efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y grasas (**Figura 14.3.4**).

Figura 14.3.4. Unión de la insulina a su receptor y principales efectos



Receptor de Insulina (1) y sistema de transducción de señales (2) que media los efectos de la insulina en la célula, generando entre sus efectos más rápidos, la translocación del GLUT-4 a la membrana celular para permitir la entrada de glucosa a las células (3) y los efectos más tardíos de síntesis (4) y aumento de expresión de genes (5).

Insulina: hormona hipoglucemiante y anabólica

La insulina puede reducir la concentración de glucosa en plasma como efecto a corto plazo. Como efecto a largo plazo, promueve la síntesis de glucógeno, proteínas y grasas, por lo que es considerada una hormona hipoglucemiante y anabólica.

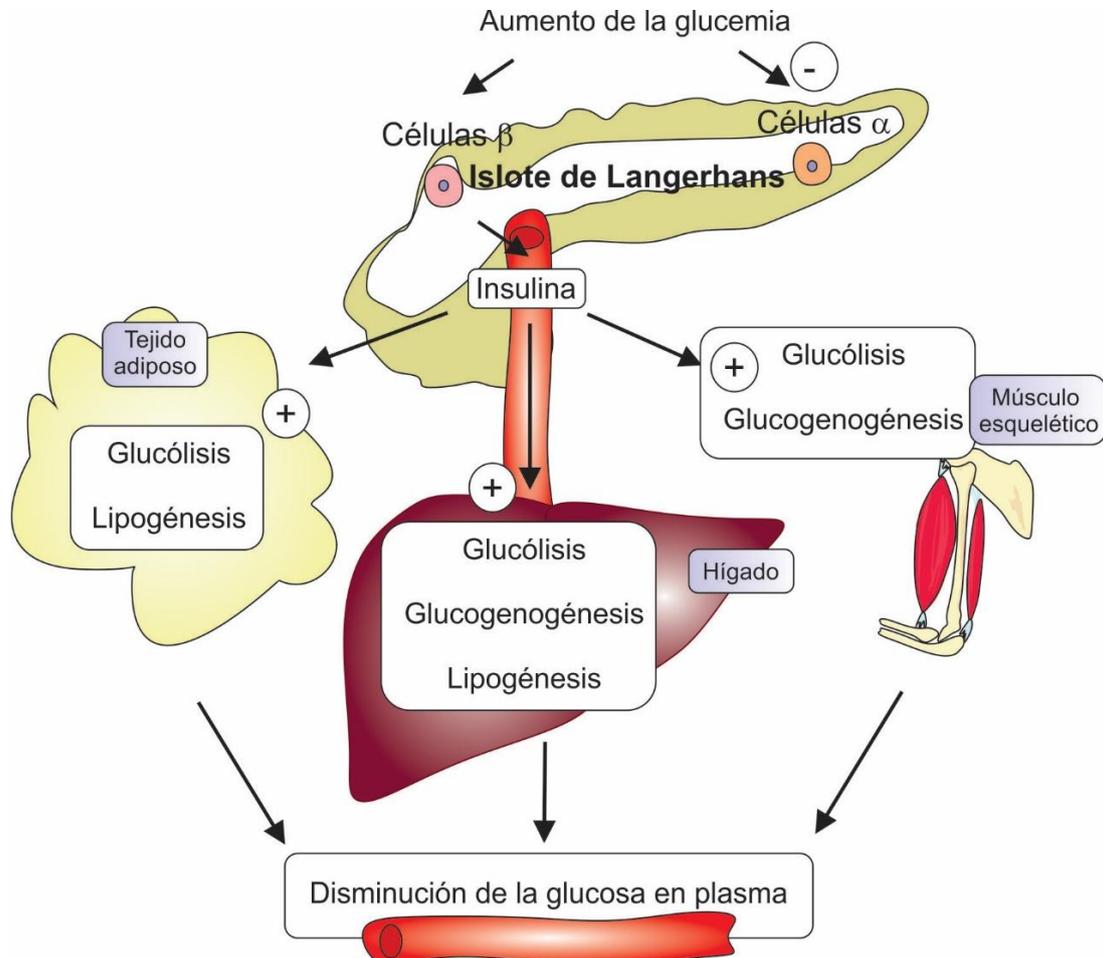
Como se explicó anteriormente, la insulina se combina con un receptor para poder ejercer un efecto en sus células diana. Los tejidos diana primarios son el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo, los que responderán a la presencia de la insulina interviniendo en el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y las grasas (**Figura 14.3.5**).

- Luego de la unión de la insulina con los receptores de membrana, hay un incremento importante en la captación de glucosa por las membranas, a través de transportadores de glucosa dependientes de insulina (GLUT4). Esta glucosa, será rápidamente fosforilada para utilizarse como sustrato en diversas funciones metabólicas de los hidratos de carbono. De esta manera, la insulina logra activar las enzimas para llevar adelante los procesos de glucólisis y gluconeogénesis y lipogénesis, mientras que inhibe la glucogenólisis, gluconeogénesis y lipólisis.

- Aumenta la permeabilidad de la membrana celular para aminoácidos como también para los iones fosfato y potasio, incrementando así el ingreso de estos al interior celular. La insulina activa las enzimas que llevan adelante los procesos de síntesis de proteínas, mientras que inhibe las que promueven la degradación de estas. Los aminoácidos que se obtienen por medio de los alimentos serán destinados a la síntesis de proteínas, y el exceso de estos será convertido en ácidos grasos.

- Con respecto a la síntesis de grasas, la insulina inhibe la β - oxidación de ácidos grasos y promueve la conversión del exceso de aminoácidos o glucosa en triglicéridos (TAG).

Figura 14.3.5. Órganos diana y acciones principales de la Insulina



Esquema donde se visualizan los órganos diana y las acciones más importantes de la Insulina, que llevan al descenso de la glucemia. (+): estimula, (-) inhibe.

La médica le explica a Camila que la curva de tolerancia oral a la glucosa, es una prueba que se suma a los parámetros anteriores para confirmar o descartar Diabetes Mellitus Tipo 1. Esta prueba consiste en tomar una muestra de sangre en ayunas; luego la persona ingiere una solución de glucosa (agua con azúcar) y a las dos horas se vuelve a tomar otra muestra de sangre. Esto tiene como objetivo estimular a la célula β y ver si es capaz de secretar suficiente insulina para disminuir los niveles de glucosa post- ingesta. Después de realizar este nuevo análisis, tanto el valor en ayunas como el posterior a la prueba arrojaron valores por encima de los parámetros de normalidad, por lo que la médica diagnostica a Camila con Diabetes Mellitus Tipo 1.

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus es una patología caracterizada por una secreción de insulina inadecuada, o falta de respuesta por parte de los órganos diana. En ambos casos uno de los cuadros más significativos es una alteración en el metabolismo de los macronutrientes, con un aumento sostenido de los valores de glucosa en sangre. Este incremento se debe a la imposibilidad que presentan las células de utilizar la glucosa disponible.

Principalmente, hay dos tipos de diabetes:

Diabetes Tipo 1: se caracteriza por una disfunción de las células β del páncreas, encargadas de la producción y secreción de insulina. La causa que conduce frecuentemente a la aparición de esta patología, es un trastorno autoinmune, donde el sistema inmune ataca las células endócrinas de su páncreas, imposibilitando la síntesis y secreción de insulina.

Tras la falta de insulina, los valores de glucosa en sangre aumentan considerablemente, generando hiperglucemia, al no estar disponible para las diferentes células diana que la utilizarían como principal nutriente.

Al aumentar los valores de glucemia, se filtra mayor cantidad de glucosa en el túbulo renal, sobrepasando su capacidad de reabsorción, y en consecuencia eliminando el exceso de glucosa por medio de la orina. Cuando la glucemia sobrepasa el umbral renal de 180 mg/dL, comienza a aparecer glucosa en la orina (glucosuria), induciendo a la aparición de diuresis osmótica generando síntomas clásicos de la diabetes como es la poliuria (eliminación excesiva de orina) y polidipsia (sed aumentada).

Diabetes Tipo 2. A diferencia de lo que ocurre con la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2 en estadios tempranos de la enfermedad se caracteriza por valores aumentados de insulina como respuesta compensadora por parte del páncreas, ante la disminución de la sensibilidad de los tejidos diana de la insulina. Por esta resistencia y la falta de captación de la glucosa, aumenta la glucemia induciendo la secreción de mayor cantidad de insulina. Esta situación se mantiene hasta que la célula β se agota y es incapaz de seguir sintetizando la hormona.

La hiperglucemia crónica, una de las consecuencias principales de la diabetes, se asocia con daños en diferentes tejidos a largo plazo, como retina, riñón y vasos sanguíneos.

El estudiante puede ver un video sobre el tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128722> a cargo del docente de la Cátedra de Fisiología *Eric Crocci*.

En la práctica se suele evaluar los valores de glucemia en ayunas y los valores de glucemia tras una sobrecarga oral de glucosa, prueba conocida como “*Prueba de tolerancia oral a la glucosa*”. A continuación, se detalla en la **Tabla 14.3.1** los valores normales, y los valores alterados.

Tabla 14.3.1. Pruebas utilizadas en el diagnóstico de Diabetes Mellitus y sus valores normales

Prueba de glucemia	Valor normal	Valor alterado	Diagnóstico
Glucemia en ayunas	7-110 mg/dL	110-125 mg/dL	Prediabetes
		>126 mg/dL	Diabetes mellitus
Tolerancia oral a la glucosa	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	Prediabetes
		200 mg/dL	Diabetes mellitus

¿Para qué sirve la hemoglobina glicosilada?

Los altos niveles de glucemia pueden conducir a alteraciones irreversibles, entre ellas la unión de moléculas de glucosa a la hemoglobina. Muchas veces los niveles de hemoglobina glicosilada se utilizan como marcadores de aumentos de glucemia por periodos prolongados en lugar de evaluar la glucemia en ayunas. Como la vida media del glóbulo rojo es aproximadamente de 90 días, saber el valor de la hemoglobina glicosilada nos da una idea del nivel de glucemia de la persona durante ese periodo.

Glucagón

El glucagón es un polipéptido grande compuesto por una cadena de 29 aminoácidos, secretado por las células α de los *islotos de Langerhans*. A diferencia de la insulina, el glucagón se libera en situaciones donde disminuyen los valores de glucosa en sangre, por lo que se la conoce como una hormona hipergluceante. El estímulo primario para la secreción es la concentración plasmática de glucosa. Cuando los valores de glucosa en sangre son menores a 100 mg/dl, aumenta considerablemente la secreción de glucagón. Esta hormona tiene la capacidad de movilizar las reservas energéticas principalmente en el hígado, su principal órgano diana, pero también a nivel del músculo cardíaco, esquelético y el tejido adiposo.

Síntesis y secreción del glucagón

Similar a lo que ocurre con la insulina, el glucagón comienza siendo una preprohormona (preproglucagón). Una peptidasa es la encargada de eliminar el péptido señal durante la traducción del ARNm, dando lugar al proglucagón. Luego, las proteasas de las células α lo dividen generando una molécula de glucagón y otros péptidos.

El glucagón será almacenado en vesículas secretoras en el interior de la célula, a la espera de ser secretado.

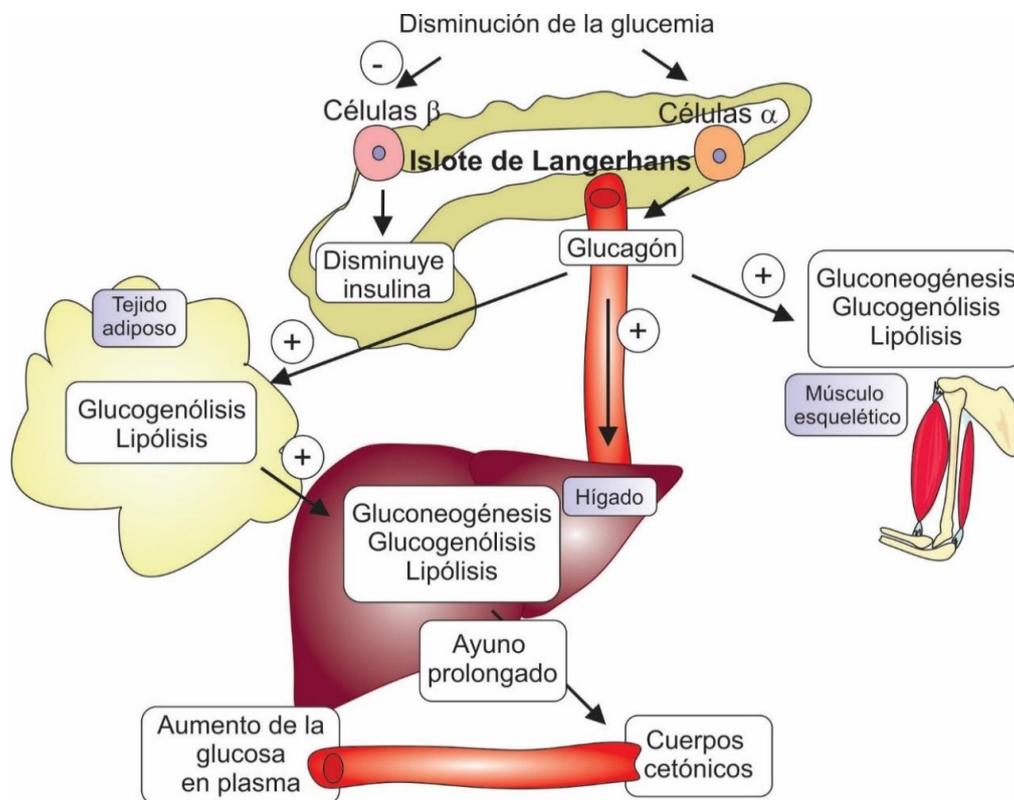
Control de la secreción del glucagón

La hipoglucemia es uno de los factores más importantes que regulan la secreción del glucagón. En situaciones donde la concentración de glucosa en sangre desciende, por ejemplo en períodos de ayuno, aumenta la liberación de glucagón para mantener estable este valor. El principal objetivo es que esta hormona estimule la producción y liberación hepática de glucosa para lograr valores aceptables de glucemia.

Por el contrario, posterior a una ingesta de alimentos o el incremento de la concentración por valores cercanos a una hiperglucemia, inhiben la secreción de glucagón.

No solo la disminución de glucosa sino también los aminoácidos, liberados por una ingesta rica en proteínas, son importantes secretagogos de la secreción de glucagón (**Figura 14.3.6**).

Figura 14.3.6. Secreción de glucagón: estímulos y mecanismos intracelulares



Efectos del glucagón sobre el hígado, el tejido adiposo y muscular y efectos resultantes sobre las concentraciones de nutrientes en la sangre. (-) inhibe y (+) estimula.

Acción del glucagón: hormona hiperglucemiante y catabólica

La principal acción del glucagón es aumentar los niveles de glucemia. Esto lo hace por medio de dos mecanismos principales:

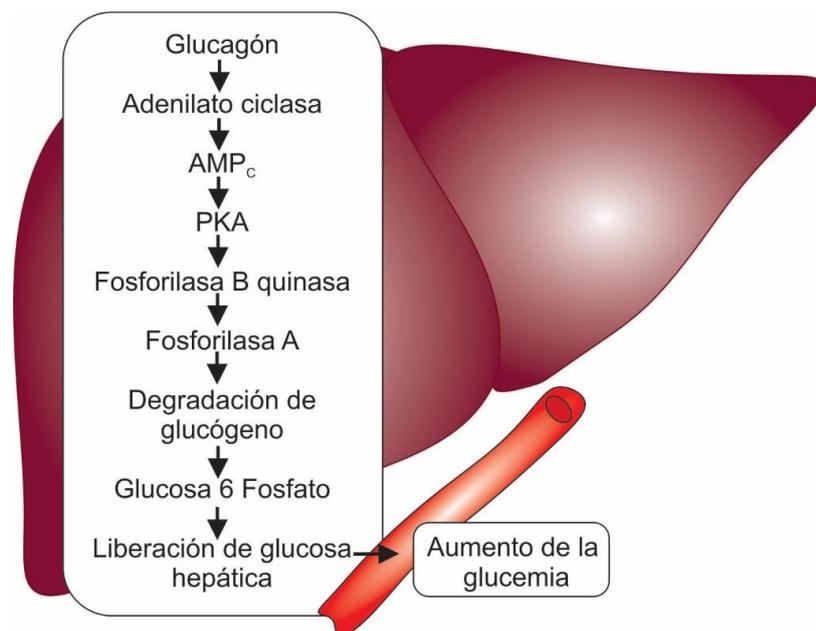
- Estimula la glucogenólisis, es decir, la degradación del glucógeno a glucosa, a la vez que inhibe la glucogenogénesis, permitiendo que en periodos de ayuno, se obtenga la glucosa que necesita el cerebro y otros tejidos para seguir funcionando.
- Aumenta la gluconeogénesis, utilizando los aminoácidos para sintetizar glucosa.

Además, el glucagón aumenta la concentración de ácidos grasos y cuerpos cetónicos en sangre, mediante la estimulación de la lipólisis de los TAG almacenados en el tejido adiposo e inhibiendo la lipogénesis. En periodos de ayuno prolongado y descenso de la insulina, se forman cuerpos cetónicos a partir de la oxidación parcial de los ácidos grasos en el hígado, proporcionando el combustible necesario para mantener el funcionamiento del cerebro.

Como se mencionó anteriormente, una de las formas que tiene el glucagón de aumentar los niveles de glucosa en sangre es mediante la estimulación de la glucogenólisis hepática. Para ello, deben producirse una serie de acontecimientos en cascada, como los que se resumen a continuación.

En primer lugar, el glucagón, uniéndose a su receptor de membrana acoplado a proteína Gs (ver *Capítulo 5*), activa a la Adenilato ciclasa (AC) que se encuentra anclada a la membrana de los hepatocitos, generando la síntesis de monofosfato de adenosina cíclico (AMP_c). Este activa a la proteína reguladora de la proteína quinasa, para estimular a la proteína quinasa A y ésta a la vez, a la fosforilasa b quinasa, transformándola en fosforilasa a. Esto estimula la degradación de glucógeno a glucosa-6-fostado, que se desfosforila mediante la fosforilasa a, logrando que el hepatocito libere glucosa (**Figura 14.3.7**).

Figura 14.3.7. Pasos estimulados por el glucagón para la glucogenólisis hepática



Esquema de pasos intracelulares tras la unión del glucagón a su receptor de membrana acoplado a proteína Gs.

En cuanto al efecto que ejerce sobre los lípidos, el glucagón tiene la capacidad de activar la lipasa de las células adiposas, aumentando la disponibilidad de ácidos grasos para ser utilizados como fuente energética. Al mismo tiempo, inhibe el depósito de TAG hepático, lo que imposibilita la extracción de ácidos grasos de la sangre, aumentando la cantidad disponible para ser utilizados por otros tejidos.

¿Qué ocurre durante el ejercicio?

El ejercicio físico produce cambios en la secreción de insulina y glucagón sin que haya variaciones notables en la glucemia.

Durante el ejercicio físico, el sistema nervioso simpático a través de los receptores α -2 adrenérgicos, inhibe la secreción de insulina y estimula la de glucagón para evitar una hipoglucemia. Al hacer ejercicio el músculo utiliza glucosa, aunque la concentración plasmática de insulina sea baja, ya que la contracción muscular aumenta la translocación independiente de insulina del transportador de la glucosa hacia la membrana plasmática, facilitando la difusión de la glucosa al interior celular.

Si los niveles de insulina aumentaran durante el ejercicio, la utilización de la glucosa por el músculo aumentaría aún más, generando hipoglucemia, viéndose afectado el cerebro. Además, un aumento de la concentración de insulina inhibiría la lipólisis y la liberación de ácidos grasos desde los adipocitos, reduciendo así la disponibilidad de ácidos grasos que el tejido muscular podría utilizar como combustible alternativo a la glucosa.

Somatostatina

La somatostatina es un polipéptido de 14 aminoácidos, secretada por las células δ de los *islotos de Langerhans* así como también por las células D del tubo digestivo (predomina la forma de 28 aminoácidos), en el hipotálamo y otros lugares del sistema nervioso.

La secreción de somatostatina por el páncreas está estimulada por la glucosa, los aminoácidos, ácidos grasos, hormonas gastrointestinales, el glucagón y agonistas β adrenérgicos.

Esta hormona ejerce un efecto paracrino, inhibiendo la secreción de insulina y glucagón, sobre las células α y β pancreáticas, moderando de esa manera la respuesta de la insulina y el glucagón a la ingestión de alimentos.

Polipéptido pancreático

Las células F del páncreas sintetizan y liberan polipéptido pancreático en respuesta a la ingesta de nutrientes, sin embargo, no se conoce aún su función en el metabolismo energético.

Regulación de la glucemia

Como ya vimos a lo largo del presente capítulo, la homeostasis de la concentración plasmática de glucosa (glucemia) depende del balance entre los procesos metabólicos de catabolismo y anabolismo. Durante el catabolismo predomina el glucagón, mientras que durante el anabolismo lo hace la insulina. Los órganos principalmente involucrados son el hígado, en primera medida, el tejido adiposo, músculo esquelético y, por último, el riñón, que es capaz de sintetizar

glucosa a partir de aminoácidos y glicerol (gluconeogénesis) en menor proporción con respecto al hígado, y aportar glucosa a la sangre en períodos de ayuno prolongados.

¿Qué otras hormonas participan en la regulación de la glucemia?

A continuación, se describen brevemente las acciones de otras hormonas sobre la glucemia, las cuales se muestran en la **Figura 14.3.8**.

Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas están involucradas en la regulación del metabolismo basal. Entre sus acciones también se describe un efecto hiperglucemiante, principalmente por favorecer la absorción intestinal de glucosa.

Hormona de crecimiento o somatotrofina

Si bien el efecto principal de la hormona de crecimiento, como dice su nombre es estimular el crecimiento físico, también está involucrada en la regulación de la glucemia, evitando la hipoglucemia principalmente durante el sueño.

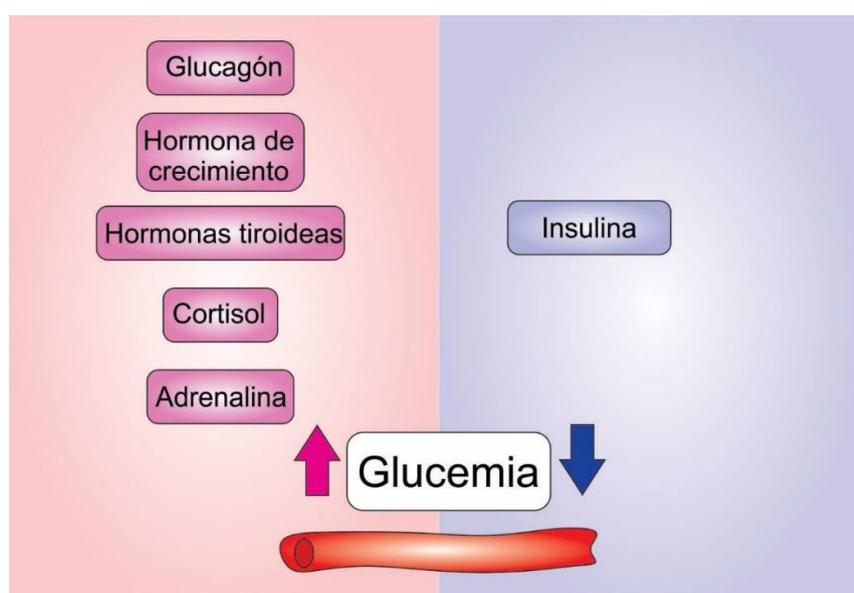
Cortisol

Los glucocorticoides, como el cortisol, tienen un efecto hiperglucemiante especialmente debido al efecto estimulante sobre la gluconeogénesis. Su efecto es evidente en las situaciones de estrés, durante las cuales se activa el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.

Adrenalina

La médula suprarrenal, como glándula endócrina fuertemente ligada al sistema nervioso simpático, libera adrenalina, hormona hiperglucemiante con efectos similares a los del glucagón.

Figura 14.3.8. Hormonas hipoglucemiantes e hiperglucemiantes



A la izquierda y en rosa, las hormonas que generan aumento de la glucemia, a la derecha y en azul, la única hormona que disminuye la glucemia.

¿Por qué es importante mantener los niveles de glucemia dentro de los rangos de normalidad?

Como fue desarrollado en el caso clínico, cuando las células β del páncreas no funcionan correctamente, y son incapaces de producir suficiente insulina o bien, cuando existe una resistencia periférica al efecto de la insulina en los tejidos, se genera Diabetes Mellitus tipo I y II, respectivamente. La hiperglucemia consecuente trae aparejado severas consecuencias a nivel del sistema cardiovascular, renal y nervioso, entre otros.

En el otro extremo, la hipoglucemia es especialmente peligrosa para órganos como el cerebro, que utilizan exclusivamente glucosa para su metabolismo celular. A diferencia de los tejidos diana de la insulina, esta hormona tiene un efecto escaso sobre la captación de glucosa, ya que la misma atraviesa la membrana plasmática por transportadores de glucosa independientes de insulina. Es por eso quizás, que haya una variedad de hormonas cuya función sea evitar la hipoglucemia.

El estudiante puede encontrar material audiovisual del tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128649> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología *Agustina Silvestri*.

Referencias

Boron,W y Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.

Guyton, AC y Hall, JE. (2016). *Fisiología Médica*. España: Elseiver.

Silverthorn, DU. (2007). *Fisiología humana. Un enfoque integrado*. España: Panamericana.

CAPÍTULO 17

Glándulas Suprarrenales

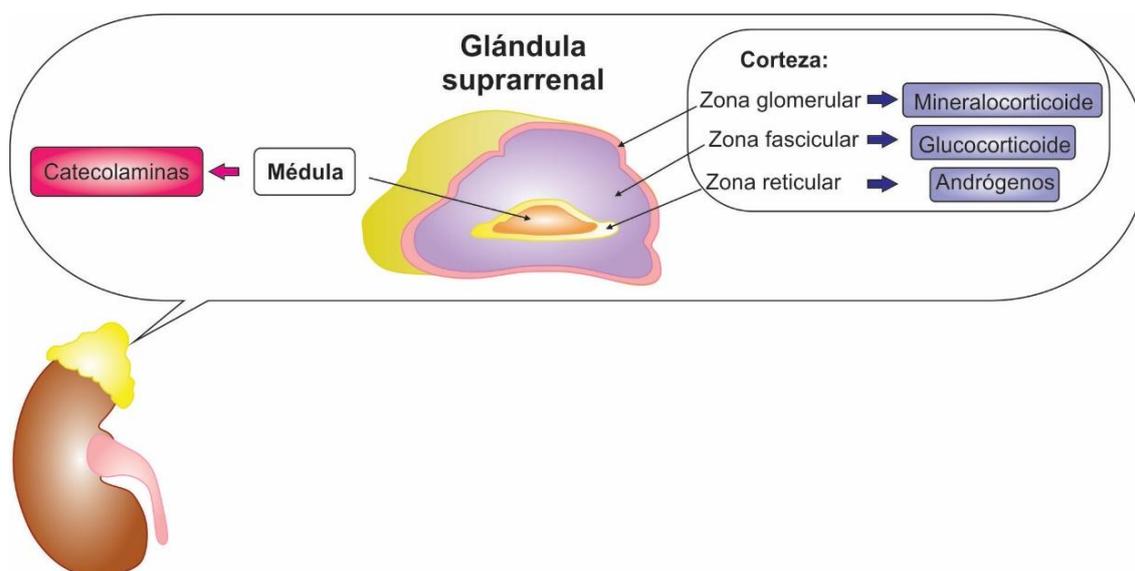
Jimena Fernández

Las glándulas suprarrenales son dos, cada una de las cuales pesa 4 gramos. Ambas se localizan en la cavidad retroperitoneal, por encima del polo superior de cada riñón. Cada glándula está compuesta por dos porciones diferentes, una corteza externa, que embriológicamente deriva del mesodermo y segrega esteroides (hormonas que derivan del colesterol) y una médula interna que deriva de las células de la cresta neural y segrega principalmente adrenalina.

La médula suprarrenal ocupa aproximadamente el 20% de la glándula y está formada por las células neuroendócrinas. Se relaciona desde el punto de vista funcional con el sistema nervioso simpático, ya que en respuesta a la estimulación simpática produce adrenalina (o epinefrina), una catecolamina sintetizada a partir del aminoácido tirosina, y en menor medida noreadrenalina. Desde el punto de vista funcional, estas hormonas provocan casi los mismos efectos que la estimulación directa de los nervios simpáticos en todas las regiones del cuerpo, con el fin de mediar respuestas rápidas en las situaciones de lucha o huida.

En la corteza suprarrenal, que ocupa aproximadamente el 80% de la glándula, se distinguen tres zonas: la zona más externa denominada capa *glomerular*, donde se produce aldosterona, considerado el principal mineralocorticoide en los seres humanos, porque promueve la retención de sal y agua por el riñón. La zona media y la más amplia, denominada capa *fascicular*, donde se produce cortisol, considerado el principal glucocorticoide, porque una de sus primeras acciones conocidas fue la elevación de los niveles plasmáticos de glucosa. Por último la zona más interna de la corteza denominada capa *reticular* cerca de la unión corticomedular, donde se producen los andrógenos suprarrenales (hormonas sexuales).

En la **Figura 14.4.1** se esquematizan ambas partes de las glándulas suprarrenales, con las hormonas que cada zona sintetiza.

Figura 14.4.1. Esquema de la división de las glándulas suprarrenales

Composición de la glándula suprarrenal. La corteza suprarrenal consta de tres capas: glomerular, fascicular y reticular que rodean a la médula suprarrenal que contiene células cromafines.

La síntesis en la corteza suprarrenal de las hormonas esteroideas comienza a partir de un mismo precursor: el colesterol. La glándula suprarrenal dispone de dos fuentes de colesterol: externa, a través de la incorporación del colesterol por endocitosis mediada por el receptor específico de lipoproteínas plasmáticas de baja densidad (LDL) o interna, mediante la síntesis de colesterol *de novo* a partir del ácido acético. Ambas vías proporcionan el núcleo esteroideo básico, que luego es modificado por distintas enzimas específicas para dar lugar a las diferentes hormonas de la corteza suprarrenal. Estas enzimas a la vez, requieren para su correcto funcionamiento la presencia de citocromo P₄₅₀, oxígeno molecular y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH).

La aldosterona

La aldosterona es el mineralocorticoide más importante en los seres humanos, su función principal es regular el volumen de líquido extracelular (LEC), controlando la reabsorción de Na⁺ por el riñón. El Na⁺ presente en el LEC retiene agua (al ser una partícula osmóticamente activa), es por ello que la cantidad de Na⁺ establece el volumen del LEC, que a su vez es el determinante fundamental de la presión arterial (PA).

Por lo tanto podemos decir que la aldosterona es una hormona fundamental en el mantenimiento de la volemia y de la PA.

Síntesis de aldosterona

La corteza suprarrenal sintetiza aldosterona a partir del colesterol. Como las células glomerulares son las únicas que contienen la enzima aldosterona-sintasa, capaz de convertir la corticosterona en aldosterona, estas células son el lugar exclusivo de síntesis de esta hormona.

Es importante destacar que no existe ningún depósito de aldosterona previamente sintetizada (como pasa por ejemplo con las hormonas pancreáticas) que facilite la secreción rápida. Por ello la secreción se ve limitada por la velocidad con la que las células glomerulares puedan sintetizar la hormona, en respuesta a los diferentes estímulos.

Acciones de la aldosterona

La acción principal de la aldosterona es llevada a cabo en la porción final del túbulo distal y los túbulos colectores de la nefrona renal, donde estimula la reabsorción de Na^+ (y junto con este ion se arrastra agua) y aumenta la excreción de potasio (K^+) y protón (H^+). Además, tiene acciones similares sobre el transporte de sodio y agua en el colon, glándulas salivales y glándulas sudoríparas.

En las células diana del túbulo renal, la aldosterona estimula la actividad de varias proteínas esenciales para el transporte de Na^+ , entre ellas: aumenta la transcripción de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa, también induce una mayor expresión de los canales de Na^+ apicales y del cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. El efecto neto de todas estas acciones es aumentar la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+ .

Es importante resaltar que la mayor parte de la concentración de Na^+ es reabsorbido en el túbulo contorneado proximal de forma constitutiva y que la aldosterona sólo regula una pequeña proporción, pero que es indispensable para revertir las situaciones de hipovolemia y disminución de la PA (los cuales como veremos más adelante, son los principales estímulos para la secreción de aldosterona).

A su vez, hay otros mecanismos que complementan el efecto de la Aldosterona. Por un lado, la estimulación de la sed a nivel hipotalámico, a través de la Angiotensina II; y por otro lado la reabsorción de agua por la hormona antidiurética (ADH) a nivel de los túbulos distales y colectores del riñón (*ver Capítulo 22*).

Conociendo estas acciones fisiológicas de la aldosterona, se puede comprender cómo, un incremento desproporcionado de las concentraciones de aldosterona en sangre, como en los casos de hiperaldosteronismo primario, generarán hipertensión arterial. El exceso de aldosterona también produce hipopotasemia, lo que puede generar como consecuencia debilidad muscular y arritmias y alcalosis metabólica, por secreción excesiva de protones (*ver Capítulo 22*).

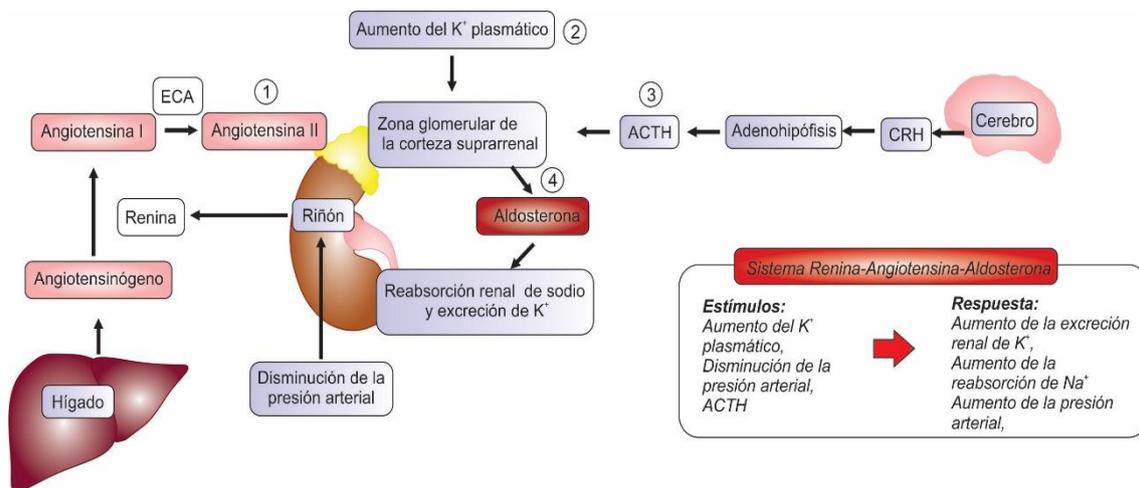
En cambio, una disminución en la secreción de aldosterona puede alterar significativamente el equilibrio hidrosalino, especialmente del ion potasio, en este caso generando hiperpotasemia.

Estímulos para la secreción de aldosterona

La **Figura 14.4.2** resume los tres factores que controlan la síntesis y secreción de aldosterona por las células glomerulares de la corteza suprarrenal:

- La Angiotensina II (ANG II), que se produce en la cascada del sistema renina- angiotensina- aldosterona, es el principal estímulo para su secreción. Cuando disminuye el volumen del LEC y, en consecuencia, la presión arterial, el riñón responde secretando renina, una proteasa que pasa a la circulación y transforma en angiotensinógeno secretado por el hígado en angiotensina I. La angiotensina I es transformada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en angiotensina II, y esta estimula la secreción de aldosterona.
- Una elevación de la concentración plasmática de K^+ también es un potente estímulo para la secreción de aldosterona y además incrementa la respuesta a la ANG II. Cuando aumenta la potasemia, las células de la capa glomerulosa se despolarizan. La despolarización provoca la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, con la consecuente entrada de Ca^{2+} , induciendo la secreción de aldosterona.
- La hormona corticotropina (ACTH) tiene un efecto trófico muy leve sobre la capa glomerulosa y estimula débilmente la secreción de aldosterona.

Figura 14.4.2. Principales estímulos para la síntesis de aldosterona



La disminución de la presión arterial es el principal estímulo para la liberación y producción de Angiotensina II (1), o por un aumento del K^+ plasmático (2) o el aumento de la hormona adrenocorticotrofina (ACTH, 3), aumentan los niveles de aldosterona, la cual genera una respuesta renal de aumento de la reabsorción de Na^+ y excreción de K^+ . ECA: enzima convertidora de angiotensina.

El cortisol

El cortisol es el principal glucocorticoide en los seres humanos. Como fue mencionado anteriormente, su nombre se debe a su efecto hiperglucemiante, a partir de su capacidad de movilizar los aminoácidos de muchos tejidos (catabolismo proteico) principalmente del músculo esquelético, y en posteriormente, estimular en el hígado la conversión de éstos en glucosa, proceso denominado *gluconeogénesis*. El cortisol puede incrementar la velocidad de la gluconeogénesis hasta seis veces. Esto se debe a que todas las enzimas que se requieren para convertir aminoácidos en glucosa se incrementan en las células hepáticas; como resultado de la acti-

vacación de la transcripción génica en el núcleo de las células hepáticas causada por los glucocorticoides. Además de su participación en la regulación de la glucemia, el cortisol actúa en diversos órganos y tejidos en donde tiene diferentes efectos que vamos a ir detallando a lo largo del presente capítulo.

Síntesis de cortisol

Como toda hormona esteroidea, la síntesis de cortisol comienza por el colesterol, en la zona fascicular suprarrenal y difunde de las células hacia el plasma sanguíneo. Una vez en el plasma alrededor del 90% del cortisol se transporta unido a la globulina de unión de los corticoides (CBG), conocida también como transcortina, que es una glucoproteína sintetizada en el hígado.

Como todas las hormonas derivadas del colesterol, el cortisol es capaz de atravesar la membrana plasmática de sus células diana para así unirse a receptores intracelulares, localizados principalmente en el citoplasma. Una vez que el cortisol se une al receptor, forman un complejo que se transloca al núcleo, modulando así la transcripción génica.

Acciones de los glucocorticoides

El cortisol es imprescindible para la adaptación del organismo al estrés, sobre todo prolongado, ejerce acciones metabólicas y regula procesos inmunitarios e inflamatorios. Entre sus acciones metabólicas se destacan sus acciones sobre:

- El metabolismo de los hidratos de carbono: como ya fue mencionado tiene un efecto hiperglucemiante estimulando la gluconeogénesis hepática. Así, parte de la glucosa se libera al plasma (aumentando la glucemia) y el resto se almacena como glucógeno. Además, disminuye la utilización celular de glucosa por la mayoría de las células del cuerpo al reducir la translocación de los transportadores de glucosa (GLUT), en especial en las células del músculo esquelético, lo que conduce a resistencia a la insulina (*ver Capítulo 16*).
- El metabolismo de las proteínas: disminuye la síntesis y el transporte de proteínas a todos los tejidos del organismo con excepción del hígado, en el cual el cortisol estimula la captación de aminoácidos con la finalidad de utilizarlos para la gluconeogénesis.
- El metabolismo de las grasas: aumenta la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo que se van a utilizar como combustible alternativo a la glucosa, mientras que el glicerol acompañante proporciona otro sustrato para la gluconeogénesis.

Por lo tanto los glucocorticoides son esenciales para la supervivencia durante el ayuno, estimulando estas vías gluconeogénicas y evitando que el organismo entre en hipoglucemia. Es importante destacar que en ausencia de cortisol, los efectos hiperglucemiantes del glucagón no serían suficientes. Es así, que se acepta el concepto de *efecto permisivo* del cortisol sobre los efectos del glucagón.

Existen muchos otros efectos no metabólicos del cortisol. Mencionaremos algunos:

- El cortisol actúa sobre los elementos celulares del hueso trabecular, reduciendo la capacidad de los osteoblastos para sintetizar nuevo hueso. También reduce la absorción del calcio

del tubo digestivo y aumenta la excreción renal del mismo, es por eso, que el uso prolongado de glucocorticoides debilita el hueso, limitando el crecimiento durante la niñez y aumentando la posibilidad de provocar fracturas secundarias a osteoporosis durante la edad adulta.

- Los glucocorticoides también actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) produciendo alteraciones del estado de ánimo y de la cognición, y disminuye la duración del sueño REM, aumenta el sueño de ondas lentas y el tiempo de vigilia. Los picos de ACTH y cortisol se elevan en las primeras horas de la mañana y se reducen en las últimas horas de la tarde, por eso si una persona modifica sus hábitos de sueño diarios, el ciclo cambia de forma paralela.

- Tienen acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras ya que inducen la síntesis de mediadores de la respuesta inflamatoria como prostaglandinas y leucotrienos.

- Sobre los vasos sanguíneos, los glucocorticoides aumentan los receptores α -adrenérgicos y como consecuencia incrementan la acción vasoconstrictora de las catecolaminas, siendo necesarios para mantener la presión sanguínea normal. Esto podría explicar que en los casos de hipocortisolismo haya hipotensión, y por el contrario, en el hipercortisolismo, hipertensión.

- Sobre el aparato digestivo el cortisol aumenta la secreción ácida gástrica y el transporte de sodio intestinal.

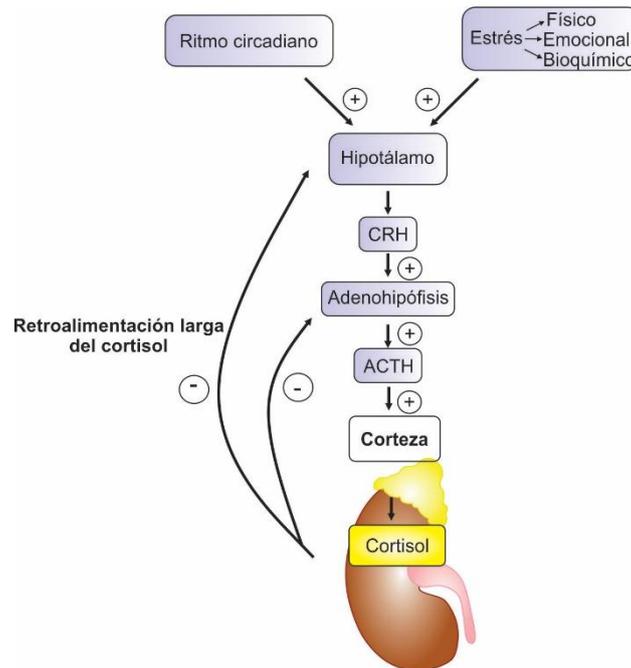
Estímulos para la secreción de cortisol

La secreción de cortisol es continua, con un marcado ritmo circadiano, con un pico máximo durante la mañana y un valle durante la noche. Al contrario de lo que ocurría con la Aldosterona, la regulación de la síntesis y secreción de cortisol depende el eje hipotálamo-hipófisis-glandular. En este caso, comienza con la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por las neuronas hipotalámicas del núcleo paraventricular, como parte del ritmo circadiano normal o en respuesta al estrés físico o neurogénico (**Figura 14.4.3**).

La CRH es transportada a través de los vasos portales largos hasta la adenohipófisis donde estimula la liberación de hormona adrenocorticotrofina (ACTH). La ACTH estimula directamente las capas fasciculares suprarrenales, donde se une al receptor MCR2 presente en la membrana plasmática, estimulando la síntesis y secreción de cortisol. El cortisol circulante ejerce un control mediante retroalimentación negativa sobre la liberación tanto de ACTH por la adenohipófisis como de CRH por el hipotálamo, controlando así la concentración plasmática del mismo.

La ACTH estimula la síntesis de cortisol a corto plazo (y también de aldosterona en menor grado, como vimos anteriormente) por la glándula suprarrenal y aumenta el contenido de enzimas suprarrenales implicadas en la esteroidogénesis.

Figura 14.4.3. Regulación de la secreción de cortisol



Estímulos de la secreción de cortisol en la zona fascicular de la corteza suprarrenal. (+) estimula, (-) inhibe. Hormona corticotropina (CRH), hormona adrenocorticotropina (ACTH).

¿Sabías que?...

El **síndrome de Cushing** se produce por la presencia excesiva y crónica de glucocorticoides, ya sea por una hiperproducción de cortisol por la corteza suprarrenal o por administración de dosis farmacológica de glucocorticoides exógenos como parte de un tratamiento de algún trastorno inflamatorio o neoplasias.

El exceso de cortisol es el causante de los síntomas asociados al síndrome: hiperglucemia, aumento de la proteólisis y pérdida muscular, aumento de la lipólisis, acompañado de un paradójico aumento del depósito de grasa en el tronco, cuello y cara, hipertensión, mala cicatrización de heridas, osteoporosis y estrías.

Los andrógenos

Los andrógenos suprarrenales, dehidroepiandrosterona y su sulfato, la androstenodiona son sintetizados en la capa reticular de la corteza, sobre todo en la vida fetal. Son andrógenos débiles pero pueden convertirse en testosterona, a nivel periférico, que es un andrógeno más potente. En el sexo femenino son la principal fuente de andrógenos responsables de la aparición del vello axilar y púbico en la pubertad y de la libido.

¿Sabías que?...

Existe una enfermedad que se genera por una destrucción autoinmune de la corteza suprarrenal, llamada **enfermedad de Addison** o insuficiencia suprarrenal primaria, que genera una hipofunción de las glándulas y por ende una disminución de la síntesis y secreción de las hormonas corticosuprarrenales (cortisol, aldosterona y andrógenos).

La pérdida de glucocorticoides (cortisol) produce hipoglucemia, anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos y debilidad. La pérdida de mineralocorticoides (aldosterona) produce un descenso del líquido extracelular, hiperpotasemia, acidosis metabólica e hipotensión. La falta de andrógenos produce, en las mujeres, disminución del vello púbico y axilar y libido disminuida.

La enfermedad de Addison también se caracteriza por hiperpigmentación en la piel como resultado del aumento de las concentraciones de ACTH y de hormona melanocito estimulante (alfa-MSH), debido a la falta de retroalimentación negativa a consecuencia de la falta de cortisol.

Como tratamiento de esta enfermedad se deben reponer glucocorticoides y mineralocorticoides.

La síntesis y secreción de los andrógenos, al igual que lo que ocurre para el cortisol, depende del eje hipotálamo-hipófisis-glandular, comienza con la liberación de CRH por las neuronas hipotalámicas del núcleo paraventricular, que posteriormente estimula la síntesis de ACTH en la adenohipófisis, finalizando con la estimulación de la capa reticular de la corteza suprarrenal.

Las catecolaminas

La médula suprarrenal enlaza el sistema endócrino y el sistema nervioso simpático. Tanto la adrenalina como la noradrenalina producidas en la médula suprarrenal acceden a la circulación y actúan sobre los tejidos distales, igual que cualquier hormona.

Las células cromafines son los equivalentes estructurales y funcionales de las neuronas posganglionares en el sistema nervioso simpático. Son las únicas poseedoras de la enzima necesaria para la síntesis de adrenalina. Tanto la dopamina como la adrenalina y noradrenalina se sintetizan a partir del aminoácido tirosina.

La liberación de las catecolaminas se desencadena bajo el control del sistema nervioso autónomo. La acetilcolina (ACh) liberada por las neuronas preganglionares en los nervios espláncnicos, actúa sobre los receptores nicotínicos de ACh, despolarizando las células cromafines posganglionares. Esta despolarización estimula la apertura de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, un proceso que eleva la concentración intracelular de Ca^{2+} e induce la liberación de adrenalina por exocitosis.

Las acciones biológicas de las catecolaminas son muy breves, en el caso de la adrenalina, su duración es de apenas 10 segundos. Como ya se ha desarrollado en el *Capítulo 7*, una vez liberadas a la sangre se unen a receptores α - y β - adrenérgicos, generando sus efectos.

En situaciones de estrés se libera adrenalina por la médula suprarrenal y cortisol por la corteza suprarrenal. La adrenalina genera una respuesta inmediata, que da lugar a un aumento del volumen minuto cardíaco, redistribución del flujo sanguíneo, broncodilatación y elevación de la glucosa plasmática. En paralelo, el cortisol estimula la movilización de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos.

Referencias

- Boron,W y Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.
- Costanzo, LS. (2011). *Fisiología*. España: Elseiver.
- Guyton, AC y Hall, JE. (2016). *Fisiología Médica*. España: Elseiver.
- Hernandez, A. (2017). *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Argentina: Panamericana.

CAPÍTULO 18

Metabolismo fosfocálcico

Carla Belén Ballesteros y Eric Emiliano Crocci

Como ya se ha visto en otros capítulos, hay minerales que son fundamentales para mantener el funcionamiento normal del organismo, ya que intervienen en gran cantidad de procesos (enzimáticos, contracción muscular, transmisión del impulso nervioso, etc.). En este capítulo en particular desarrollaremos dos de ellos: calcio y fósforo, involucrados ambos en el metabolismo óseo.

Tanto el calcio como el fósforo se incorporan al organismo a través de la dieta y como veremos a continuación, existen varios sistemas de regulación que controlan los valores de calcio dentro de límites muy estrechos. Esta regulación tan precisa es necesaria para mantener las funciones normales del organismo y es llevada a cabo por el sistema endócrino, quien a través de diferentes hormonas, regula la concentración de estos minerales a nivel corporal, ya que tanto el calcio que se encuentra depositado en el hueso como el que se encuentra en el líquido extracelular (LEC), son intercambiables.

Las hormonas involucradas en la regulación del calcio y fósforo dentro de los diferentes compartimentos del organismo son la vitamina D, la paratohormona y en menor medida la calcitonina. Estas actúan sobre tres sistemas de órganos: tubo digestivo, riñones y hueso, a fin de regular tanto la calcemia como la fosfatemia.

Ahora sí, profundizaremos un poquito más en estos minerales, los alimentos fuente de los mismos, sus funciones en el organismo, órganos y hormonas involucrados en su regulación.

Fósforo

En el organismo tenemos aproximadamente 500-900 gramos de fósforo, que se encuentra en su gran mayoría (80%) formando parte de la estructura ósea (huesos y dientes) junto con el calcio; en menor medida en los tejidos blandos y una pequeña parte (1%) en el líquido extracelular.

La concentración plasmática de fósforo puede variar entre 2,5 a 4,5 mg/dl. Gran parte del fósforo presente en el organismo se encuentra en su forma inorgánica, formando complejos con otros minerales como el calcio, sodio, o el magnesio y una cantidad menor se encuentra

unido a proteínas. Una pequeña parte del fósforo del organismo también está presente en forma orgánica, constituyendo ácidos nucleicos, fosfolípidos, etc (**Figura 14.5.1**).

Diariamente incorporamos aproximadamente 1400 mg de fósforo a través de la dieta, ya que está presente naturalmente en muchos alimentos como son los productos lácteos (yogur, leche y queso), cereales integrales, legumbres, carnes, huevos, y también en frutos secos y semillas.

El fósforo cumple varias funciones en el organismo, una de las más relevantes es que junto con el calcio, forma parte de los cristales de hidroxapatita, dando estructura al esqueleto y los dientes. En su forma orgánica constituye la parte estructural de todas las membranas celulares (fosfolípidos), y de las moléculas de ADN y ARN. Además, el fósforo es necesario para la formación de moléculas de ATP, por lo cual está relacionado también con el metabolismo energético, y como se vio en capítulos anteriores, el fósforo también se encuentra involucrado en el equilibrio ácido-base formando parte del tapón de fosfatos.

Calcio

El calcio es el mineral más abundante del organismo (1200-1500 gr). Al igual que el fósforo, la mayor parte del calcio corporal se encuentra formando parte de la estructura ósea y los dientes (99%) y sólo el 1% restante se encuentra en los tejidos blandos y en el líquido extracelular, donde regula gran cantidad de reacciones metabólicas.

Como nombramos más arriba, una parte del calcio que se encuentra en los huesos es intercambiable y diariamente se depositan aproximadamente 500 mg de calcio en el esqueleto, a la vez que se sale la misma cantidad del hueso hacia el LEC.

El 50% del calcio presente en el LEC se encuentra en su forma fisiológicamente activa (ionizado), mientras que, aproximadamente un 40% se encuentra unido a proteínas plasmáticas (sobre todo albúmina y globulinas), y una menor cantidad (10%) se halla formando parte de complejos inorgánicos con aniones como el citrato y el fosfato (**Figura 14.5.1**).

Es importante recordar, que si bien una de las funciones del calcio es la formación de tejido óseo junto con el fósforo, no es la única, y si no se ingiere suficiente cantidad de calcio a través de la dieta, el organismo no dudará en “sacar” calcio del hueso para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de los valores normales (8,8-10,6 mg/dl), necesarias para innumerables procesos metabólicos como son la función enzimática, contracción muscular, excitabilidad neuronal, secreción glandular y hormonal, coagulación, etc.

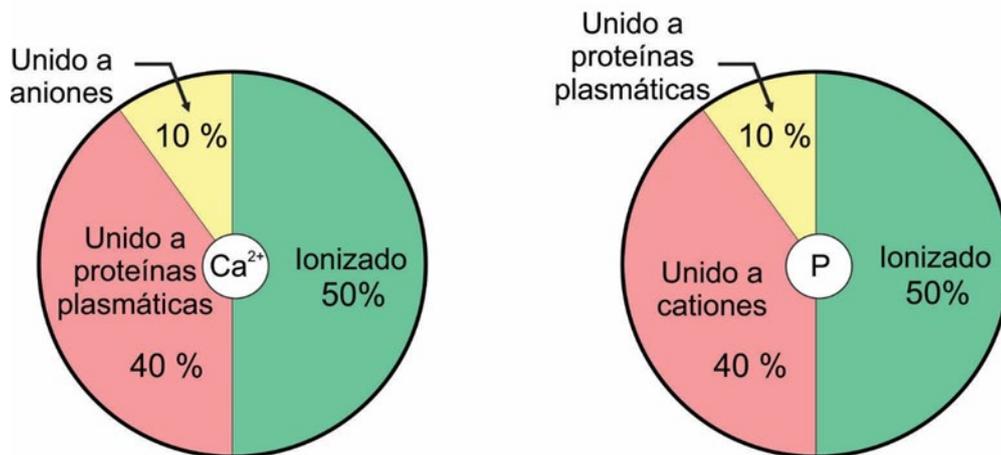
La recomendación de ingesta de calcio en nuestro país es de 1000 mg/día, aunque no existe un consenso entre los diferentes países en cuanto a la Ingesta Dietética Recomendada y, por ejemplo, en China la recomendación de ingesta de calcio es de 800 mg/día; en India 600 mg/día; en el Reino Unido 700 mg/día.

Cuando nombramos el calcio y sus fuentes alimentarias, seguramente muchos y muchas pensarán automáticamente en los lácteos como fuente de calcio, y si bien es correcto

y los lácteos son fuente de este mineral, no son la única. ¿Alguna vez se pusieron a pensar que ningún otro nutriente tiene en nuestra sociedad una dependencia tan grande, de un único grupo de alimentos como es el calcio con los lácteos? ¿Se han cuestionado esto y el por qué como profesionales idóneos/as en el tema seguimos asociando al calcio únicamente con estos productos?

Por suerte, los lácteos están lejos de ser la única fuente de calcio. Los vegetales de hoja verde como el pak choy, kale, akusay, las crucíferas como el nabo, repollito de bruselas, el brócoli, el tofu elaborado con sales de calcio, las semillas de sésamo y chía son excelentes fuentes de calcio y, mientras que en los productos lácteos y en los alimentos fortificados se absorbe aproximadamente el 30% del calcio, en algunas verduras como el brócoli y la col rizada la biodisponibilidad puede ser del doble (60%).

Figura 14. 5.1. Distribución del calcio y el fósforo en el líquido extracelular



Distribución porcentual del calcio total (Ca²⁺) a la izquierda, y del fósforo total (P) a la derecha, en el líquido extracelular.

Órganos involucrados

Hay tres órganos que son claves en la regulación del calcio y el fósforo: el órgano por donde podemos incorporar estos minerales al organismo desde la dieta, el intestino; el órgano que puede actuar de depósito de estos, los huesos; y el órgano que podrá controlar su eliminación del organismo: los riñones. Veremos a continuación cuales son los mecanismos fisiológicos que permiten llevar adelante sus acciones.

Intestino

El intestino, principalmente su primera porción, el duodeno, es el encargado de absorber estos minerales desde las fuentes alimenticias. Si bien incorporamos, o deberíamos incorporar aproximadamente 1000 mg diarios de calcio, solo absorbemos el 35%, es decir 350 mg. Dado que nuestras secreciones digestivas contienen unos 250 mg de calcio, eso explica el encontrar

aproximadamente 900 mg/día de calcio en heces. Para el fósforo, la absorción resulta más sencilla y se absorbe en gran cantidad, excretando solo lo que queda combinado con el calcio.

Los enterocitos tendrán transportadores en sus membranas apicales que le permitan introducir a la célula el calcio y el fósforo. Para el calcio estos transportadores son unos receptores de tipo vaniloide conocidos como TRPV que actúan como canales de calcio; en cambio, para el fósforo, encontramos al cotransportador sodio-fósforo (Na-P). Mediante estas proteínas podrán ser absorbidos a través de las células epiteliales duodenales (ruta transcelular). No obstante, no es la única vía que permite la absorción de estos micronutrientes, ya que también podrán ser absorbidos por rutas paracelulares, es decir, permeando entre las células epiteliales. Aquellos que hayan tomado la vía transcelular deberán ser extruidos de los enterocitos a través de la membrana basolateral, y eso será un transporte que demandará energía, por lo que serán usadas proteínas como las bombas de Ca^{2+} ATPasas e intercambiadores Na^+ - Ca^{2+} .

Ahora bien, ya conociendo el mecanismo de absorción, invitamos a reflexionar sobre lo siguiente: Si el calcio ingresa a las células por canales (los TRPV), y sabemos que claramente lo hace a favor de su gradiente de concentración; entonces ¿Cómo podrán las células seguir absorbiendo calcio cuando este gradiente se empieza a disipar porque ya comenzó a abundar dentro de los enterocitos? De seguro lo primero que pensamos es en utilizar otro mecanismo de transporte (claramente un transporte activo), y la realidad es que está bien pensarlo así; sin embargo, esto no sucede en la absorción del calcio; aquí utilizaremos otro mecanismo: proteínas fijadoras. La principal proteína fijadora de calcio es la calbindina, una proteína que puede fijar hasta 4 iones calcio para así perpetuar el gradiente de concentración que se equipararía mucho más rápido si el calcio quedara libre en el citosol del enterocito. Por ende, debemos quedarnos con este concepto: a mayor calbindina, mayor será la absorción de calcio intestinal.

Riñón

Así como en el apartado anterior estudiamos como el intestino podía “incorporar” el calcio y el fósforo al organismo, al hablar de los riñones nos preguntaremos cómo hacen para “sacarlos”. Claramente sabemos que lo hace a través de la orina que excreta cada nefrona, y por eso debemos tener en mente los procesos de filtración glomerular, reabsorción y secreción tubular para estudiar cómo se comportan el calcio y el fósforo en cada uno de ellos.

Sabemos que los glomérulos permiten la ultrafiltración del plasma por su barrera de filtración, permitiendo el paso de pequeñas moléculas, pero no así de las proteínas plasmáticas. De esta forma, entendemos que se filtran las formas libres y las ionizadas de estos elementos, pero no así las que estén unidas a proteínas. Filtramos así aproximadamente 9980 mg/día de calcio y 7000 mg/día de fósforo.

Ya vimos que las cantidades absorbidas son muchísimo menores a las filtradas, por ende, y para lograr un balance donde el organismo no pierda ni calcio ni fósforo, será necesario que en los túbulos estos elementos se reabsorban nuevamente hacia la sangre. En pos de que el balance fosfocálcico se mantenga en valores estables, la calciuria y fosfaturia (calcio y fósforo en orina) deberán igualar la cantidad absorbida a nivel intestinal. De esta forma, de los 9980

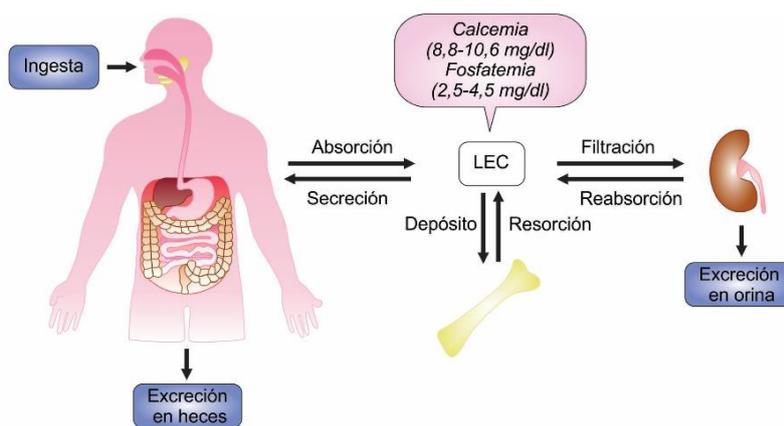
mg/día de calcio filtrados, se reabsorben 9880 mg por día, estableciendo una calciuria normal de 100 mg en orina de 24 horas. En la misma línea, y para el fósforo, reabsorbemos 6100 mg/día, dando una fosfaturia normal de alrededor de 900 mg en orina de 24 horas.

La mayor reabsorción de calcio se dará por vía paracelular. En el caso de la vía transcelular, principalmente a nivel de los túbulos contorneados proximales (TCP), se reabsorbe la mayor cantidad de calcio filtrado (65%). Nuevamente, estas células cuentan con canales para el calcio TRPV en su membrana apical, y bombas Ca^{2+} ATPasas y cotransportadores $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ en las basolaterales. Otros segmentos tubulares de la nefrona también tienen la facultad de reabsorber calcio en menores proporciones; estas son principalmente la rama ascendente gruesa del asa de Henle (25%-30%) y el túbulo contorneado distal (5-9%), que bajo el control de hormonas hiper o hipocalcémicas, adaptarán su función a reabsorber, mayor o menor cantidad de calcio, respectivamente.

Para el caso del fósforo, y al igual que en el duodeno, es reabsorbido principalmente por transportadores Na-P del TC proximal en un 75-80% y en el TC distal en un 10%. Pequeñas cantidades podrán ser reabsorbidas en otras partes de la nefrona, pero en líneas generales se termina excretando un 10% de la carga de fosfato filtrada. El fósforo, en sus formas moni y diácidas no representa un componente de desecho más en la orina, sino que, podrá cumplir funciones amortiguadoras para evitar grandes cambios en el pH urinario, más allá de la cantidad de protones excretados (ver *Capítulo 3*).

El manejo fosfocálcico de los riñones queda limitado a los dos procesos descriptos: filtración y reabsorción, ya que no son secretados activamente a los túbulos en ningún segmento de la nefrona; por ende, la calciuria se podrá estimar como el Ca^{2+} filtrado - Ca^{2+} reabsorbido.

Figura 14.5.2. Balance fosfocálcico



	Ingesta	Excreción	Sistema digestivo		Sistema renal			Hueso	
			Absorción	Secreción	Filtración	Reabsorción	Excreción orina	Depósito	Resorción
Calcio	1000 mg/día	900 mg/día	350 mg/día	250 mg/día	9980 mg/día	9880 mg/día	100 mg/día	500 mg/día	500 mg/día
Fósforo	1400 mg/día	500 mg/día	1100 mg/día	200 mg/día	7000 mg/día	6100 mg/día	900 mg/día	210 mg/día	210 mg/día

La figura muestra la interacción del sistema digestivo, los riñones y los huesos en el balance de fósforo y calcio del organismo. Se presentan las cantidades promedio de ambos minerales (calcemia y fosfatemia) que resultan de los procesos involucrados que los mantienen estables.

Hueso

El esqueleto es el principal depósito de calcio y fósforo en el organismo, al punto de que el 99% del calcio corporal se encuentra depositado en éste.

Los huesos distinguen una porción cortical y otra medular. En cuanto a su composición, aproximadamente 30% es matriz ósea, formada principalmente por colágeno, y alrededor de un 70% son sales minerales de calcio y fósforo que se depositan en el hueso en forma de cristales de hidroxiapatita. De esta forma, los huesos resultan resistentes a la tensión gracias a las fibras de su matriz, y resistentes a la compresión por su gran cantidad de sales, que aportan la dureza característica.

Hablaremos de tres grandes tipos celulares del tejido óseo: osteocitos, osteoblastos y osteoclastos. Mientras que los osteocitos resultan de los osteoblastos que van quedando atrapados en la matriz ósea que ellos mismos sintetizan; osteoblastos y osteoclastos se encuentran en las superficies óseas. A continuación, describiremos la fisiología de cada uno de estos grupos celulares.

- **Osteocitos:** son las principales células del hueso, derivan de los osteoblastos y se encuentran en todo el cuerpo óseo. En el hueso cortical, estas células se organizan alrededor de los conductos de Havers y forman las unidades básicas del tejido óseo que son las osteonas. Al ir girando alrededor de estos conductos a modo de caracol, los osteocitos quedan próximos unos a otros y sus membranas se fusionan a través de canaliculos, de modo que todos los osteocitos de un hueso se encuentran unidos formando un gran continuo de células. Esta unión representa la separación entre el líquido óseo y el líquido extracelular que los rodea, de modo que es a través del sistema de membranas osteocitarias por donde el calcio y el fósforo pasarán de un lado al otro para mantener el balance entre las concentraciones plasmáticas y el depósito óseo. Es interesante señalar que el calcio y el fósforo en el hueso no están en su totalidad formando cristales, sino que un pequeño porcentaje de los minerales se encuentran formando sales amorfas, es decir, sin cristalizarse. Esto permite que, ante cambios agudos en la calcemia, pueda transportarse calcio al plasma a través de los osteocitos sin depender de la resorción de material óseo. Este fenómeno se conoce como *osteólisis osteocitaria*, y si bien sus mecanismos no están bien dilucidados, permiten que el valor de calcio en el líquido extracelular siempre se encuentre en equilibrio con el calcio disuelto en el líquido óseo. A este calcio que no forma cristales y se encuentra soluble en el interior del hueso como sales amorfas se lo conoce como calcio óseo intercambiable, y pese a ser un pequeño porcentaje, es muy importante para actuar como "buffer" y evitar cambios bruscos en la calcemia.

- **Osteoblastos:** son las células que llevan a cabo la formación ósea, no solo como precursores de osteocitos, sino con una función secretora de moléculas de colágeno y componentes de la matriz. Los osteoblastos promueven la mineralización al secretar activamente calcio al medio extracelular, concentrando así gran cantidad de minerales sobre la matriz ósea que ellos mismos sintetizan.

Dado que el hueso, a diferencia del resto de los tejidos, no tiene inhibidores de la cristalización del calcio y el fósforo (el pirofosfato, por ejemplo), la acumulación de los minerales tenderá

a formar cristales de hidroxapatita. Ya formados los cristales, el osteoblasto no tendrá posibilidad de escapar de la matriz que generó a su alrededor, quedando consolidado, así como osteocito.

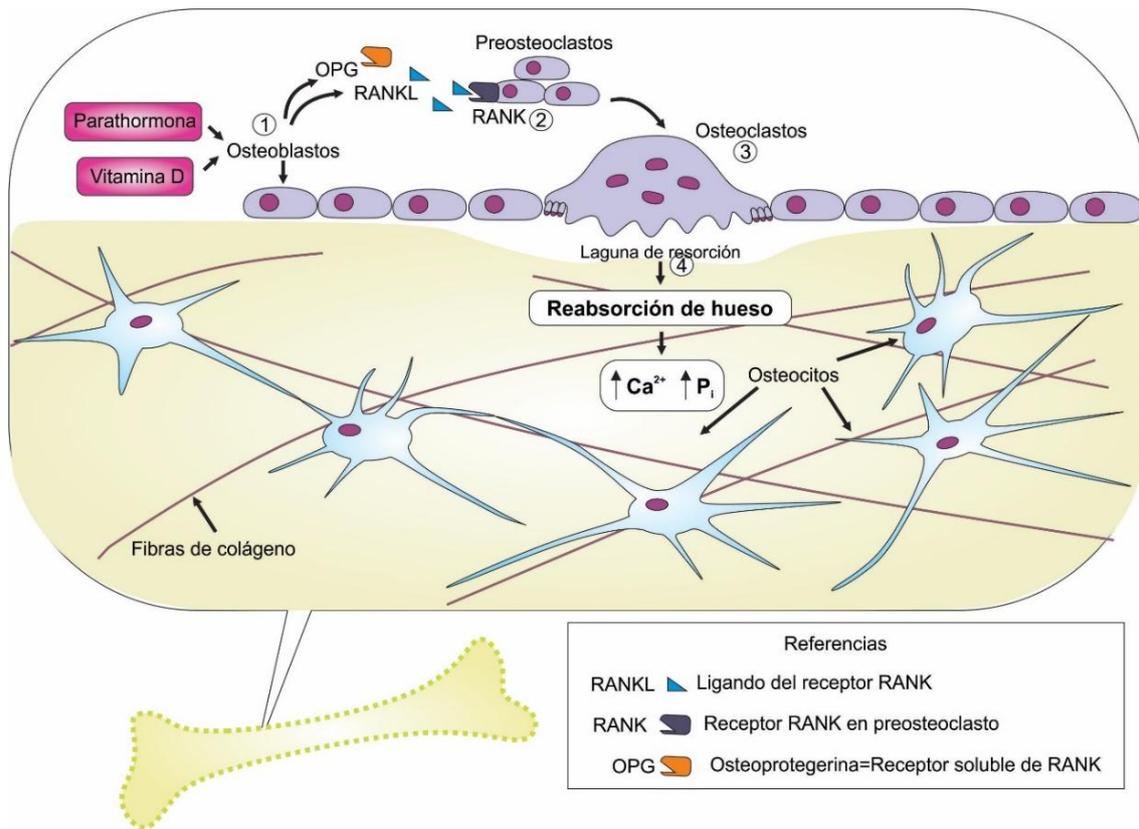
- **Osteoclastos:** son las células encargadas de la resorción ósea. A diferencia de las anteriores, células estrictamente óseas, estas derivan de precursores que se originan en la médula ósea y que llegan a la superficie del hueso para ser activados a osteoclastos maduros y diferenciados.

Desde la superficie ósea, los osteoclastos se anclarán a un segmento del hueso por sus extremos, y empezarán a secretar enzimas proteolíticas y protones que generan un medio ácido propicio para lograr la mayor activación de estas enzimas y poder degradar ese segmento óseo, conocido como *laguna de resorción*. Luego de completar la resorción, el osteoclasto se desprende de la superficie ósea y migra hacia una zona vecina donde lleva adelante el mismo proceso. La laguna de resorción será ocupada entonces por osteoblastos que remineralizarán el hueso degradado.

Como se percibe, osteoblastos y osteoclastos tienen una función antagónica: los primeros trabajan para el depósito óseo, mientras que los segundos vienen a resorber lo construido. Por ende, deberán estar sumamente reguladas las funciones de estas células para lograr un equilibrio entre el calcio depositado y el liberado, o para favorecer alguno de los dos procesos en función de los requerimientos del organismo. Es menester que estas células trabajen comunicadas, y lo harán gracias al **sistema RANK - RANK-L - OPG**.

RANK es un receptor que presentan los osteoclastos y sus precursores. Este se activa cuando se le une su ligando, conocido como el ligando de RANK, o simplemente RANK-L. La unión del ligando al receptor RANK es la señal que necesitan los precursores de los osteoclastos para pasar a su forma madura y activar los procesos de resorción ósea. Ahora, ¿De dónde viene este RANK-L? Para sorpresa del estudiante, RANK-L es liberado por los osteoblastos, es decir, que las mismas células que forman y aumentan la masa ósea, activan a las células que vendrán a destruir lo que ellas generaron. De seguro, en un primer momento parece que todo el trabajo del osteoblasto es en vano, siendo ellos mismos quienes activan a las células con su función antagónica. Pero es importante remarcar que el hueso no es un tejido u órgano estático, sino que necesita de procesos de remodelado continuo, donde siempre se va degradando hueso, e idealmente se va depositando nuevo material óseo en igual cantidad. Esto permite renovar el tejido y que no pierda las características de dureza y densidad que lo caracterizan. Muchas veces, este remodelado óseo puede ser modulado por actividad externa, ya que el hueso crecerá respondiendo a las tensiones que soporta. De esta forma, la actividad física se vuelve un importante factor en la modulación de la resorción ósea y un claro estímulo para que los huesos persistan densos y funcionales (**Figura 14.5.3**).

Figura 14.5.3. Síntesis y resorción ósea



En la figura se observan osteoblastos y osteoclastos sobre la superficie ósea. 1-La liberación de RANK-L por los osteoblastos estimula a los precursores de los osteoclastos (2) a diferenciarse en osteoclastos (3), los cuales generan lagunas de resorción, removiendo calcio y fósforo del hueso (4). Los osteocitos, comunicados entre sí, se encuentran en el cuerpo óseo rodeados por la matriz de sales minerales y fibras colágenas. Como se verá más adelante en el texto, la PTH y la vitamina D regulan estos procesos.

Será importante, entonces, que todo material resorbido vuelva a ser sintetizado y no exista un desbalance entre estos dos fenómenos; para ello el sistema de remodelación ósea cuenta con un tercer componente, también secretado por los osteoblastos, llamado osteoprotegerina (OPG). Si pensamos en el nombre de la OPG, automáticamente descubrimos su función: “protege al hueso”; entonces, solo nos resta saber: ¿Cómo lo hace? La OPG es un receptor soluble cuyo ligando también es el RANK-L, es decir, comparte la estructura para unirse al ligando con el receptor RANK, pero a diferencia de este último no está anclado a las membranas celulares, sino que es secretado en forma soluble hacia el medio extracelular. De esta forma, los osteoblastos podrán liberar RANK-L pero al secretar OPG controlarán la cantidad de ligando que quedará disponible para activar a los osteoclastos y promover la resorción ósea. En la **Figura 14.5.3** se resume el proceso de resorción y síntesis ósea.

¿Qué pasará entonces si el hueso ya no tiene “la protección” de la OPG? Al haber menor cantidad de osteoprotegerina, más cantidad de ligandos RANK quedarán disponibles para activar a sus receptores en los osteoclastos y sus precursores; así, aumentará la resorción ósea en comparación al depósito y el hueso irá perdiendo progresivamente densidad mineral, lo cual puede ser evidenciado por un estudio complementario conocido como densitometría

(DMO). A esta condición donde los huesos pierden su densidad se la conoce como *osteopenia*. Si la resorción aumenta y los huesos pierden mayor cantidad de masa ósea resultarán mucho más frágiles y habrá un riesgo aumentado de sufrir fracturas, aún con leves caídas o estímulos que no hubieran podido fracturar huesos con densidad normal. Esta alteración es conocida como *osteoporosis*.

¿Sabías qué?

La osteoporosis es la patología más frecuente del esqueleto y afecta principalmente a personas de la tercera edad. A su vez, es mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres, lo cual se explica, al menos en parte, por la pérdida de osteoprotegerina que genera la disminución de estrógenos tras la menopausia. Sin embargo, esta no es la única condición que puede explicar la osteoporosis, ya que hay otras causas que llamamos secundarias, en las que a raíz de alguna condición, el hueso termina produciendo menos masa ósea o resorbiendo más de lo que debería, como puede ser el uso de corticoides crónico (ver *Capítulo 17*).

Es importante remarcar que el proceso de pérdida de masa ósea es una característica normal del envejecimiento, y por eso los ancianos tienen osteopenia en su gran mayoría. Es difícil poner un límite de edad en el cual puede producirse, o no, la pérdida de masa ósea. Las personas que alcancen mayor densidad mineral ósea de jóvenes sufrirán

osteopenia a mayor edad; por eso, es importante que desde la adolescencia y la vida adulta se lleven medidas en pos de aumentar esta densidad y ganar salud a nivel de los huesos. A este fenómeno donde la densidad mineral ósea alcanza su mayor valor (generalmente entre los 20 y los 30 años) se lo conoce como pico máximo. Es decir, lo importante es cuán alto es nuestro pico máximo alcanzado a los 20-30 años, ya que a partir de allí fisiológicamente comenzará a descender la densidad mineral.

Debemos tener presente que cuando hablamos de salud ósea, no sólo debemos pensar en el calcio, que es un sesgo que se comete habitualmente, sino que debemos tener presente todos los factores y nutrientes involucrados, como son: adecuada ingesta de proteínas, vitamina C, vitamina K, magnesio, calcio, lograr valores sanguíneos adecuados de vitamina D y vitamina B12 y la actividad física (tensión mecánica).

Antes de seguir avanzando en la regulación hormonal, **¿se dieron cuenta que usamos 3 términos diferentes según el órgano encargado?** Absorción intestinal (cuando el elemento lo obtenemos desde el exterior), reabsorción renal (cuando el elemento lo teníamos en el organismo y lo recuperamos) y resorción ósea (cuando el elemento pasa del hueso al LEC).

Regulación hormonal

Paratohormona

La paratohormona (PTH) es la principal hormona *hipercalcemiante*. Como su nombre lo indica, es sintetizada por las paratiroides, cuatro pequeñas glándulas que se ubican inmediatamente detrás de la tiroides. Es una hormona peptídica que, al igual que la insulina, se sintetiza a modo de pre-pro-hormona, y segmentos de aminoácidos van siendo clivados hasta llegar a la forma activa. La hormona queda almacenada en las células principales de la glándula, y es secretada ante el estímulo de la hipocalcemia. Es importante resaltar el mecanismo por el cual se activa la secreción de PTH: las células principales tienen receptores en sus membranas sensibles al calcio que ante valores de calcemia normales desencadenan mecanismos *inhibitorios* que frenan la secreción hormonal. Frente a una hipocalcemia, el estímulo del calcio sobre estos receptores caerá y se perderán los mecanismos inhibitorios que la estimulación por el calcio generaba, gatillando así la secreción de PTH a la sangre. Como verán, es uno de los pocos casos en que el calcio citosólico genera una inhibición celular.

La PTH cuenta, principalmente, con dos órganos diana: los huesos y los riñones. Estos blancos responderán a la PTH ya que tienen receptores específicos para la misma. Al ser de naturaleza peptídica, los receptores para la paratohormona se ubican en la membrana plasmática de 2 grandes grupos celulares: los osteoblastos, en los huesos, y las células tubulares en los riñones.

El efecto de la PTH es llevar los valores de calcio en sangre hacia los rangos normales; ahora, **¿Cómo logra la PTH sus efectos hipercalcemiantes?**

- En el hueso, la PTH estimula a los osteoblastos para aumentar su liberación de RANK-L; así, el ligando se unirá a los receptores RANK de los precursores de osteoclastos, logrando que se diferencien a sus formas maduras y lleven adelante su función de resorción ósea. De esta forma, la resorción supera al depósito y los niveles minerales de calcio y fósforo aumentan en sangre.

- A nivel renal, la PTH controla la reabsorción tubular de calcio y fósforo. Dado que es una hormona hipercalcemiante, la PTH promueve la reabsorción del calcio filtrado y disminuye la cantidad excretada en orina. Sin embargo, no hace lo mismo con el fósforo: la PTH tiene un efecto fosfaturico que logra inhibiendo el cotransportador Na-P de los túbulos proximales. De este modo, logrará un aumento neto de calcio libre, y no de la combinación de calcio unido a fosfato como sucedería si sólo actuase a través de la resorción ósea.

Por otro lado, una función clave de la PTH a nivel renal es aumentar la actividad de la enzima *1-alfa-hidroxilasa*, enzima que cataliza el paso final del metabolismo de la vitamina D, hormona que promoverá la absorción a nivel intestinal del calcio. Entonces, si bien las células intestinales no tienen receptores para PTH, esta tiene un efecto indirecto (a través de la Vitamina D) que promueve la absorción del calcio alimenticio.

Fisiopatología de la hormona paratiroidea

Al conocer la fisiología de la hormona PTH estamos en condiciones de razonar que podría suceder fisiopatológicamente ante el déficit o el exceso de esta hormona en sangre.

El hipoparatiroidismo es aquella condición donde disminuyen los valores de PTH, generalmente, tras una cirugía donde se reseca la glándula tiroidea (tiroidectomía). Dada su proximidad y su pequeño tamaño, las paratiroides se extraen anexas al tejido tiroideo. Un bajo nivel de PTH en sangre condicionará valores de hipocalcemia al perder el estímulo de la liberación de RANK-L para activar los osteoclastos, al aumentar la calciuria y al disminuir la cantidad activa de vitamina D. Por ello, frente a un hipoparatiroidismo, generalmente se emplean tratamientos sustitutivos de calcio y vitamina D.

Por otro lado, el hiperparatiroidismo será la situación opuesta. Si bien hay muchas causas que llevan a esta condición, hablamos de hiperparatiroidismo primario cuando las glándulas liberan mucha PTH independientemente de no tener estímulo para hacerlo, generalmente por un adenoma paratiroideo. Por otra parte, el hiperparatiroidismo secundario será aquel aumento de PTH en sangre que se desencadena a raíz de valores de hipocalcemia sostenidos, como sucede en el déficit de vitamina D, la insuficiencia renal crónica, las dietas deficitarias en calcio, etc. Quienes sufren de hiperparatiroidismo podrán cursar con afecciones óseas a raíz de la intensa resorción que busca normalizar los valores de calcemia. Además, en el hiperparatiroidismo primario, dada la exagerada resorción osteoclástica y el efecto fosfatúrico de la PTH, se hace muy marcada la hipercalcemia. Esto lleva a una intensa excreción de calcio y fósforo en orina, que puede condicionar a que estos minerales precipiten y formen litiasis (o cálculos) en los riñones.

Calcitonina

La calcitonina es una hormona polipeptídica, sintetizada por las células C de la glándula tiroidea. A diferencia de la PTH, la calcitonina es una hormona *hipocalcemiante e hipofosfate-miante*. El principal estímulo para su síntesis y secreción es la hipercalcemia, es decir, cuando hay un aumento plasmático de las concentraciones de calcio. Este estímulo es detectado por receptores presentes en la membrana de las células parafoliculares de la glándula tiroidea, y en respuesta, se libera la calcitonina a la circulación sanguínea.

Los tejidos diana de esta hormona son principalmente el hueso y el riñón, y en menor medida, el intestino. Mientras que en el hueso las células diana son los osteoclastos, en los cuales inhibe su actividad resortiva, a nivel renal actúa sobre las células tubulares, estimulando la excreción de calcio y fósforo e inhibiendo la reabsorción de estos minerales. Y, como es de suponer, a nivel intestinal la calcitonina puede actuar disminuyendo la absorción de calcio y fósforo, por lo cual tiene una función contraria a la vitamina D.

Vitamina D

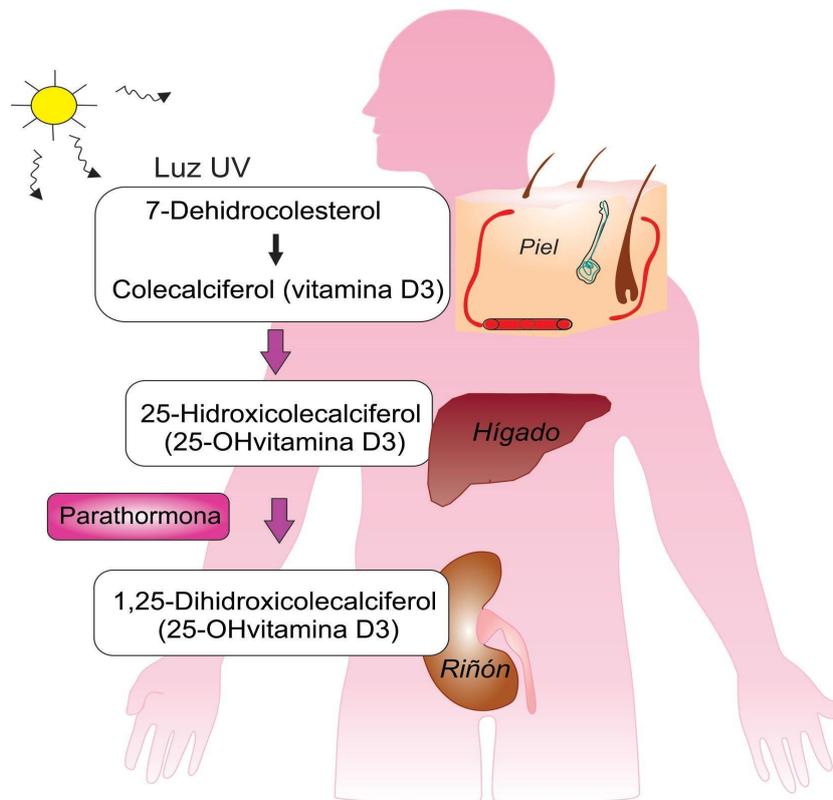
La vitamina D (VitD) es una vitamina liposoluble, y además, es considerada una hormona. Podemos incorporarla a través de la dieta, ya sea de alimentos de origen animal (colecalfiferol o VitD3) o de origen vegetal (ergocalciferol o VitD2). También podemos sintetizarla en el organismo a través de la exposición solar, por fotoactivación del precursor 7-dehidrocolesterol en la piel, siendo esta última, la fuente más importante de dicha vitamina (90%).

Es importante tener presente que tanto la VitD que proviene de los alimentos, como la generada en la epidermis a través de la exposición a los rayos UV, requiere una doble activación para poder cumplir sus funciones. La primera tiene lugar en el hígado, donde es hidroxilada en el carbono 25 (por la 25-hidroxilasa) generando 25-hidroxicolecalciferol.

La segunda hidroxilación se produce en el riñón, en el carbono 1 (por acción de la 1-alfa hidroxilasa), dando lugar a la 1,25 dihidroxicolecalciferol que es la forma activa de la VitD (calcitriol).

Como desarrollamos más arriba, la síntesis de VitD3 activa requiere de la parathormona, ya que esta última es quien estimula la 1-alfa-hidroxilasa a nivel renal. Con estos datos ya podemos prever que ante una patología renal grave es posible que no se sintetice suficiente VitD; y que ante la ausencia o déficit de PTH la activación de la VitD será prácticamente nula (Figura 14.5.4).

Figura 14.5.4. Síntesis de vitamina D



Se observan los pasos para la síntesis de la forma activa 1,25 OH-vitamina D3 a partir del precursor cutáneo 7 dehidrocolesterol.

La VitD, al igual que la paratohormona, es una hormona con función hipercalcemiante, pero a diferencia de ésta, es hiperfosfatemiante. Es decir, que ante situaciones donde el calcio o el fósforo plasmático tienden a descender, esta hormona va actuar sobre sus tejidos diana: intestino, hueso y riñón, para mantener la calcemia y fosfatemia dentro de los valores normales. La acción hipercalcemiante de la VitD se realiza mediante la estimulación de: 1- la absorción de calcio o fósforo a nivel intestinal, induciendo la formación de una proteína fijadora de calcio (calbindina) en los enterocitos; 2- la reabsorción de calcio o fósforo por parte de las células tubulares de los riñones y 3- la resorción de calcio o fósforo en el hueso por activación de los osteoclastos.

Raquitismo y osteomalacia

La deficiencia de vitamina D produce raquitismo en niñas y niños, condición que afecta la mineralización del hueso, produciendo un arqueamiento característico de los huesos largos. En los adultos, esta condición se denomina osteomalacia y si bien no genera arqueamiento de los huesos, presenta una mayor predisposición a las fracturas.

Tanto el raquitismo como la osteomalacia pueden generarse en la insuficiencia renal crónica o ante un hipoparatiroidismo, ya que la 1-alfa hidroxilasa no podrá hidroxilar la vitamina en el carbono 1, limitando la formación activa de la misma.

Funciones no clásicas de la vitamina D

Además de las funciones clásicas de la VitD que se vinculan al metabolismo fosfocálcico, se ha asociado la deficiencia de esta vitamina con ciertos tipos de cáncer, infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, DBT 1, y enfermedades cardiovasculares. Además, se han descrito funciones no clásicas como la diferenciación celular y efectos sobre el sistema inmune; y, en cultivos celulares, se ha asociado a esta vitamina con efectos antiproliferativos. Si bien los mecanismos por los cuales la VitD participa en tan variada cantidad de fenómenos aún no han sido del todo dilucidados, cada vez se le atribuyen más intervenciones en distintos procesos de nuestra fisiología.

Otras hormonas involucradas

Al hablar de osteopenia y osteoporosis nos encontramos con que no solo paratohormona, calcitonina y VitD tenían implicancia en el metabolismo óseo, sino que otras hormonas también pueden regular el balance entre la formación y la resorción ósea. Estas hormonas no serán descritas en este apartado, ya que tienen funciones mucho más extendidas en nuestra fisiología, y el aporte en el metabolismo óseo es solo uno de sus tantos sitios de acción. No obstante, creemos importante dedicarles un párrafo para dar una visión más integrada del tema:

Una de estas hormonas es la GH, hormona de crecimiento, la cual genera grandes estímulos a través del IGF-1 para que el proceso de crecimiento se acompañe de un desarrollo óseo y una mineralización que haga que los huesos no solo aumenten su tamaño, sino también, su densidad mineral. Por ello, niños y niñas tendrán un balance fosfocálcico negativo, es decir, excretarán menos calcio del que ingresa al organismo, aumentando así la cantidad de calcio disponible para la mineralización ósea.

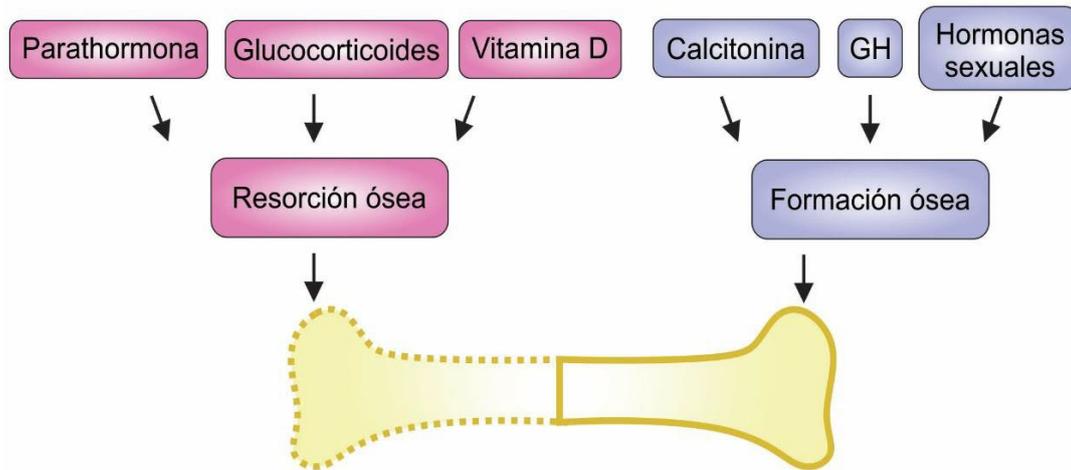
Las hormonas sexuales también cumplen función sobre el metabolismo óseo. Es destacada la función de los estrógenos, quienes promueven en los osteoblastos la síntesis y liberación de OPG para equilibrar los procesos de síntesis y degradación sobre el hueso. Así, frente a una disminución de los estrógenos como sucede en la menopausia, empezarán a primar los procesos de resorción y los huesos se desmineralizarán progresivamente, pasando por la osteopenia y llegando a la osteoporosis, si no se llevan adelante medidas que busquen frenar o evitar esta secuencia. En el caso de las hormonas sexuales masculinas, la testosterona cumple funciones análogas, pero su declinación es mucho más gradual, y eso hace que la osteoporosis establecida sea menos frecuente en hombres, y en caso de presentarse, se produce en edades más avanzadas que en la mujer.

Es interesante también la acción de los glucocorticoides (GC) sobre el hueso, quienes estimulan la liberación de RANK-L y consecuentemente logran mayor activación y maduración de osteoclastos. Así, ante un exceso crónico de GC (o ante el consumo prolongado de corticoides como tratamiento farmacológico) podremos evidenciar cómo la masa ósea se va debilitando y puede incluso consolidarse una osteoporosis secundaria.

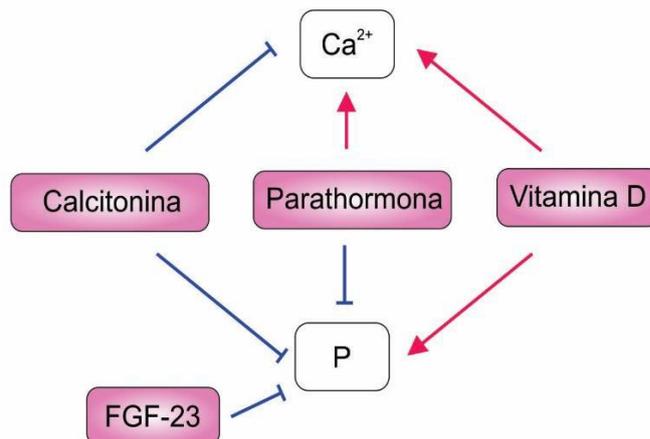
Por último, queremos mencionar al factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), una hormona descrita recientemente. Si bien aún no es mucha la información que se conoce sobre el FGF-23, sabemos que es liberado por los osteocitos ante la hiperfosfatemia. Este tendrá efectos hipofosfatemiantes, es decir, intentará disminuir la concentración de fósforo en sangre, y lo hará mediante la regulación del cotransportador Na-P a nivel renal para disminuir la reabsorción de este mineral y así aumentar la fosfaturia.

La **Figura 14.5.5** resume las hormonas involucradas en la regulación de la calcemia y la fosfatemia (**B**), así como su efecto final a nivel óseo (**A**).

Figura 14.5.5. Resumen de las hormonas más fuertemente involucradas en el metabolismo del calcio y fósforo



B



En A, las hormonas involucradas en la resorción ósea (rosa) y en la formación de hueso (azul). En B el efecto neto de las principales hormonas implicadas en la regulación de la calcemia y fosfatemia. La flecha en punta color rosa indica aumento, la flecha cortada en azul indica que disminuye.

El estudiante podrá acceder al material audiovisual correspondiente al tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/133957> realizado por el docente de la Cátedra de Fisiología Eric Crocci.

Referencias

- Boron,W y Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine NA. (2011). *Dietary Reference Intakes (DRIs): Estimated Average Requirements*. 1997,1–4.

Guyton, AC y Hall, JE. (2016). *Fisiología Médica*. España: Elseiver.

Hernandez, A. (2017). *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Argentina: Panamericana.

Ministerio de Salud de la Nación. Guías Alimentarias para la Población Argentina, Buenos Aires 2020. Recuperado de: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guias-alimentarias-para-la-poblacion-argentina>

CAPÍTULO 19

Fisiología del sistema sexual femenino

Julieta Sala

Palabras iniciales

En primer lugar, queremos aclarar que en este capítulo utilizaremos algunas palabras y conceptos (y no otros) por elección. Queremos poner en consideración y debate los postulados del determinismo biológico que aseguran que la biología y la fisiología de las personas determinan la forma en la que estas “son mujeres” o “son varones”. Asimismo, hablaremos de “sistema sexual” y no de “sistema reproductor”, nos referiremos a personas con útero y ovarios y personas con capacidad de gestar, y utilizaremos una visión crítica del concepto de “edad fértil”, intentando alejarnos de conceptos generizados.

Hablar de “sistema reproductor” reduce las capacidades del sistema sexual a una función meramente reproductiva. Esto también se refleja discursivamente en lo positivo de “la edad fértil”, en lo negativo de una “menopausia”. Seguimos en la búsqueda de términos que nos permitan despejar dicha intencionalidad. No podemos ser ajenos/as a los tiempos que corren, incluso (y especialmente) desde las ciencias de la salud: somos llamados/as a dejar atrás un paradigma que guía nuestra forma de nombrar e interpretar el mundo en que vivimos, a sabiendas de que todo aquello que no nombramos se vuelve invisible. Las palabras esconden sentidos construidos, en ocasiones desde hace mucho tiempo, pero que en el presente que vivimos se vuelven excluyentes.

También debemos mencionar, por más que no esté desarrollado en este capítulo, que la fisiología sexual clasifica los cuerpos como femeninos y masculinos, sin considerar la amplia gama de variedades que existe, patologizando en muchos casos a los denominados cuerpos intersexuales por no corresponderse con la norma.

Pensamos que hablar de fisiología humana desde una perspectiva crítica, implica hacerlo de forma desbinarizante, histórica y contextualizada.

Introducción

La intención del presente capítulo es conformarse como una herramienta de estudio y consulta para que las, los y les estudiantes puedan construir una visión integrada de la fisiología del sistema sexual.

Desarrollaremos una aproximación a la fisiología del sistema sexual femenino: iniciaremos con un repaso de su anatomía e histología para sentar las bases de los complejos procesos de regulación hormonal que gobiernan la fisiología del sistema.

En primer lugar, haremos un breve repaso anatómico e histológico del sistema genital femenino, luego hablaremos del ciclo menstrual: las hormonas implicadas, los eventos que ocurren a nivel ovárico y a nivel endometrial y su regulación. Por último, se abordarán distintas situaciones que pueden modificar las características usuales del ciclo menstrual.

Breve repaso anatómico e histológico con una perspectiva de funcionamiento

Para empezar, retomaremos algunos conceptos de la anatomía e histología del aparato sexual femenino que serán necesarios para abordar su fisiología.

El aparato sexual femenino está constituido por los ovarios (también denominados gónadas), las trompas uterinas (o de Falopio), el útero, la vagina, la vulva y las glándulas mamarias.

Todos estos órganos (**Figura 14.6.1**) son modificados por hormonas, cuyos niveles fluctúan a lo largo de la vida de diferente forma, obedeciendo a distintos estímulos. A continuación, haremos una breve caracterización de estas estructuras.

¿Sabías qué es el “PAP”?

Durante el estudio conocido como PAP (Papanicolau) se toman muestras de células del exocérvix, endocérvix y la zona de transformación entre ambos. Es una prueba indolora que se realiza a todas las personas con útero a partir de los 18 años o con vida sexual activa, con el fin de identificar precozmente la presencia de cambios celulares inducidos por el Virus del Papiloma Humano (HPV). Este virus puede inducir una transformación maligna de las células que infecta, siendo las células de la zona de transformación más proclives a sufrir cambios. El HPV es un factor necesario para desarrollar cáncer de cuello uterino, por lo que es muy importante su prevención a través de la utilización de vacunas específicas, y el seguimiento a través de la realización de PAPs periódicos para lograr diagnósticos y tratamientos oportunos.

Los **ovarios** son los órganos que contienen en su parénquima a los folículos ováricos, y funcionan como glándulas endócrinas productoras de hormonas. Los folículos son estructuras

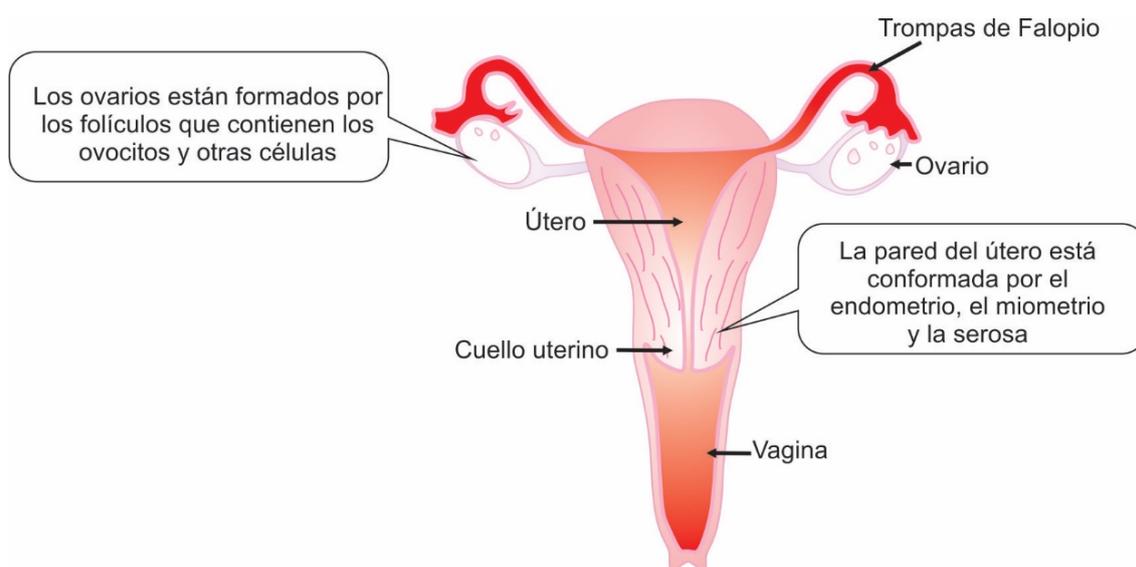
conformadas por un ovocito (célula sexual femenina o gameto) y capas de epitelio que lo rodean. Estos folículos, como ya veremos, atraviesan distintas etapas a lo largo de la vida y de cada ciclo en particular gracias al efecto de las hormonas gonadotrofinas. Las células sexuales contenidas en los folículos -es decir, los ovocitos- son las que, en caso de ser fecundadas por un espermatozoide, darán lugar a un huevo o cigoto. Cuando un folículo expulsa al ovocito que posee en su interior, sus células foliculares sufren transformaciones que lo convierten en una nueva estructura: el cuerpo lúteo. Las células que conforman estos folículos (células de la granulosa y de la teca, y luego lúteas) serán las responsables de la producción de las hormonas sexuales: estrógenos y progesterona.

Las **trompas uterinas** se extienden desde la vecindad de los ovarios hasta el útero. Son órganos tubulares que están revestidos de un epitelio ciliado y secretor y sufren modificaciones a lo largo del ciclo menstrual. Están constituidas, desde el útero hasta el ovario, por cuatro porciones: el istmo, la ampolla, el infundíbulo y las fimbrias. En caso de producirse la fecundación, ésta tendrá lugar en la ampolla de una de las trompas.

El **útero** es un órgano hueco que se divide a primera vista en dos partes: un cuerpo (superior) y un cuello (inferior). Si observamos al microscopio un corte transversal de la pared del cuerpo veremos que está constituida por tres capas de tejido, desde el interior hacia el exterior: 1- una mucosa denominada endometrio, 2- rodeando el endometrio se encuentra una capa importante de músculo liso: el miometrio. 3- la capa más externa la constituye la serosa. El endometrio se divide a su vez en dos capas: la más interna o capa funcional, que es la zona que sufre las variaciones cíclicas (fases proliferativa y secretora) en respuesta a hormonas que actúan sobre ella y es eliminada en cada menstruación, y la capa basal, que no se elimina y funciona como zona de regeneración para el próximo ciclo. El cuello uterino protruye en la cavidad vaginal y está constituido por un epitelio plano estratificado en el **exocérvix** (porción externa), y un epitelio glandular en el **endocérvix**; la **zona de transformación** es el punto en el que se encuentran ambos epitelios. La **vagina** es un órgano tubular compuesto por tres capas: 1- interna de epitelio, llamada mucosa, 2- músculo liso y 3- serosa. Este órgano mantiene su trofismo (crecimiento) gracias a la acción de los estrógenos. Lo mismo sucede con las estructuras de la **vulva**: labios mayores, menores, clítoris, monte de venus; todos ellos son estimulados por la presencia de hormonas sexuales.

Las **glándulas mamarias** están constituidas por lóbulos mamarios, que a su vez están formados por múltiples cantidades de lobulillos. Cada lobulillo contiene un grupo de alvéolos, conformados por células secretoras y mioepiteliales. Estos lobulillos drenan leche materna hacia un sistema de conductos que se van uniendo hasta conformar los conductos galactóforos, cuya salida se encuentra en el pezón. Para que las glándulas mamarias generen leche, se necesita del estímulo de la prolactina, ya que estimula su secreción a nivel de los alvéolos.

Figura 14.6.1. Órganos sexuales femeninos



Esquema de los órganos sexuales femeninos. Las gónadas son los ovarios, donde se sintetizan los estrógenos y la progesterona.

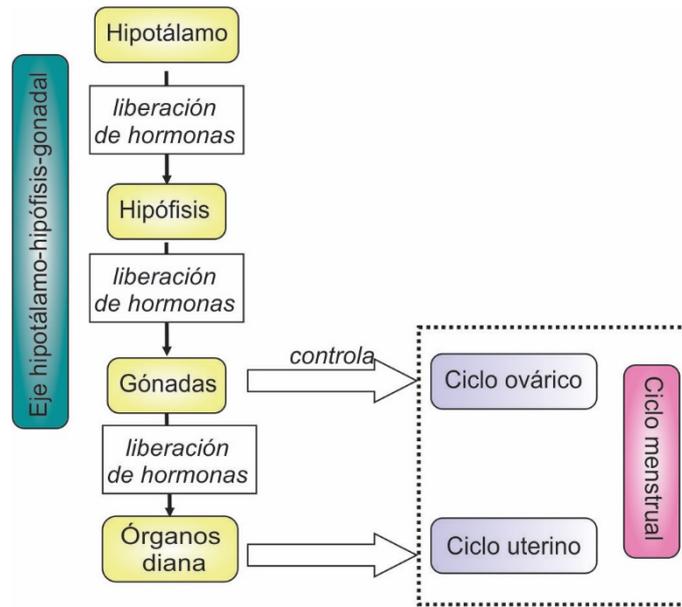
Introducción al ciclo menstrual femenino

El ciclo menstrual es el conjunto de cambios producidos en el aparato sexual de las personas con útero y ovarios de forma regular durante el período de la vida comprendido entre la menarca (primera menstruación) y la menopausia (período que se inicia con el fin de las menstruaciones).

Cada ciclo menstrual dura alrededor de 28 días (con una variación de 21 a 35), y está constituido por una serie de cambios a nivel ovárico y endometrial que se producen de forma simultánea. Es decir que podemos hablar de un **ciclo ovárico**, y de un **ciclo endometrial**. En cada ciclo menstrual se produce: la liberación de un ovocito desde el ovario hacia las trompas uterinas, y la preparación del endometrio para una posible implantación. En caso de haber fecundación, el ciclo se interrumpe y da lugar a un embarazo; en caso contrario, se dará comienzo a un nuevo ciclo.

Para que cada ciclo se produzca, los órganos endócrinos del **eje hipotálamo-hipofisogonadal (HHG)**, sintetizan y liberan hormonas que actúan sobre los distintos órganos del sistema sexual, generando efectos directos y de retroalimentación que coordinan los eventos del ciclo menstrual (**Figura 14.6.2**). A continuación, se abordará con más detalle cuáles son las hormonas que orquestan la fisiología del ciclo menstrual.

Figura 14.6.2. Ciclo menstrual y su regulación

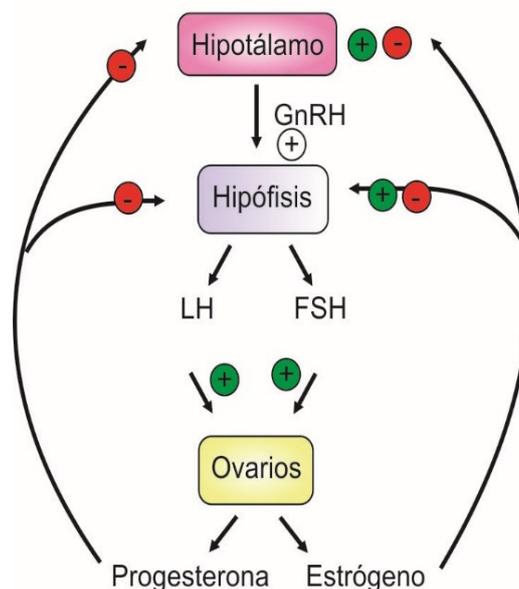


Esquema general del ciclo menstrual y su regulación a través de las hormonas sintetizadas y secretadas por el eje-hipotálamo hipofisario

Hormonas que gobiernan el ciclo menstrual

En la **Figura 14.6.3** se muestra un esquema del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, que permite explicar la secreción humoral y su regulación. Las hormonas liberadas en los distintos niveles del eje actúan sobre sus tejidos diana y éstos responden secretando otras hormonas que afectan los niveles superiores del eje, de forma negativa (inhibitoria) o positiva (estimuladora) como se describirá en detalle más adelante (mecanismos de retroalimentación o *feedback*), a través de los mecanismos conocidos como de asa larga, corta y ultracorta. Estos fenómenos gobiernan el ciclo y el comportamiento de los órganos sexuales.

Figura 14.6.3. Eje hipotálamo-hipofiso-gonadal



El hipotálamo libera la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) que estimula la síntesis de las gonadotrofinas: luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) por la hipófisis. Estas hormonas estimulan la producción ovárica de progesterona y estrógenos. La concentración de estas últimas se controla mediante feedback negativo, es decir, actúan sobre los niveles superiores del eje inhibiendo su actividad (en la figura se representa con el signo menos). Los estrógenos también pueden producir un feedback positivo (señalado con signo positivo) concentración dependiente (ver detalles en el texto).

¿Sabías cuál es la importancia de conocer las hormonas del ciclo menstrual (CM)?

El conocimiento de las hormonas que participan en la regulación del ciclo menstrual es importante para comprender su impacto sobre los órganos diana. En relación a esto, conocer sus propiedades químicas, que glándulas las secretan y mediante qué mecanismos se modifican sus concentraciones nos permite predecir cómo funcionarán los órganos blanco donde ellas actúan e incluso modificarlos a nuestra conveniencia!, es decir, permitiendo el diseño de métodos anticonceptivos basados en hormonas. Además, cambios no esperados en las concentraciones de hormonas del CM pueden desencadenar patologías o dificultar la búsqueda de un embarazo.

A continuación, detallaremos brevemente algunos de los aspectos más relevantes de las hormonas implicadas en el eje HHG.

Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). La GnRH es una hormona de naturaleza peptídica, liberada por neuronas del hipotálamo, cuya función es estimular la liberación de gonadotrofinas desde la hipófisis. Es importante destacar que la liberación de la GnRH es pulsátil, es decir, de a ratos, de a *pulsos*. De hecho, la liberación continua de GnRH no estimula a la hipófisis. Como veremos más adelante, el estado nutricional de una persona impacta directamente sobre la secreción pulsátil de GnRH, y en consecuencia sobre el funcionamiento del eje gonadal.

Hormonas adenohipofisarias gonadotrofinas. Son hormonas peptídicas liberadas desde las células gonadotropas de la adenohipófisis. La principal función de estas sustancias es la estimulación gonadal. Las células ováricas poseen receptores específicos para gonadotrofinas en su membrana plasmática; estos están acoplados a proteína Gs y, como ya sabemos, aumentarán la producción de AMP cíclico como segundo mensajero. Los cambios en el ovario durante el ciclo sexual se deben prácticamente en su totalidad a los efectos de estas dos hormonas: foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). ¡Los efectos de las gonadotrofinas sobre los ovarios hacen honor al significado de su nombre! Es decir, estimulan el trofismo (crecimiento) de los ovarios. Como se muestra en la **Figura 14.6.3**, el estímulo para la liberación de LH y FSH son los pulsos de GnRH.

La **hormona foliculoestimulante (FSH)** eleva sus concentraciones en sangre principalmente durante la fase folicular. Como su nombre lo indica, estimulará el crecimiento de una cohorte de folículos, y luego se producirá la selección de uno sólo de ellos. Estos cambios se producen debido a que la FSH estimula la secreción de estrógenos por parte de las células foliculares.

La **hormona luteinizante (LH)** induce la síntesis de estrógenos y la multiplicación de las células foliculares. A mitad del ciclo, el pico en la concentración de LH constituye un evento esencial para desencadenar la ovulación. En tercer lugar y como su nombre lo indica, va a ser una partícipe necesaria de la *luteinización*, es decir, de los cambios que sufrirán las células foliculares para convertirse en células del cuerpo lúteo, productoras de progesterona, durante la fase lútea.

Hormonas sexuales: estrógenos y progesterona

Estas son hormonas esteroideas, es decir, derivadas del colesterol. Sus receptores se encuentran ampliamente distribuidos en varios tejidos del cuerpo humano y son principalmente intracelulares (e intranucleares), modificando en general la síntesis de proteínas.

Estrógenos. Son producidos no sólo por los ovarios sino también por el tejido adiposo y por la corteza suprarrenal (y, eventualmente, también por la placenta). De ellos, el más relevante para el ciclo sexual es el *estradiol*, el más potente de los estrógenos. También debemos mencionar al estriol y la estrona.

Los efectos de los estrógenos no se limitan al sistema sexual: existen receptores en hueso, endotelio vascular, hígado, sistema nervioso central, tubo digestivo, corazón e incluso el sistema inmunitario.

A nivel de los órganos genitales, los estrógenos estimulan la hiperplasia y la hipertrofia: la vagina cambia su epitelio por uno más resistente a los traumatismos, las trompas uterinas sufren un crecimiento en su epitelio y aumenta la actividad de sus cilios para favorecer el transporte del ovocito, el útero aumenta de tamaño y a nivel endometrial proliferan su estroma y la cantidad de glándulas presentes (como ya veremos en el ciclo endometrial). El estradiol es fundamental para el crecimiento del folículo ovárico durante la primera fase del ciclo menstrual.

Los cambios en la pubertad también son producto de los efectos estrogénicos: crecimiento de vello axilar y púbico, pigmentación de la región genital y remodelado del contorno corporal. Los estrógenos también inducen el cierre de las epífisis óseas, limitando el crecimiento longitudinal del hueso.

A nivel mamario, los estrógenos son cruciales para el desarrollo: estimulan el crecimiento del estroma, inducen la proliferación del sistema de conductos mamarios y favorecen el depósito de grasa.

A nivel esquelético, los estrógenos generan un fuerte efecto protector de la densidad ósea debido a que inhiben la resorción de los huesos; ya que estimulan la transcripción de una proteína llamada osteoprotegerina, que inhibe la actividad de los osteoclastos (*ver Capítulo 18*). Con el marcado descenso de estrógenos a partir de la menopausia, se pierde este efecto protector y entonces la resorción ósea es estimulada, generando una importante pérdida de densidad, predisponiendo fuertemente a la aparición de osteopenia (pérdida de matriz ósea).

Los estrógenos también favorecen el depósito de grasa en los tejidos subcutáneos y aumentan el turgor de la piel a través de la producción de ácido hialurónico.

A nivel hepático, estimulan la producción de proteínas plasmáticas, y de particular importancia es la elevación de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y disminución de lipoproteínas

de baja densidad (LDL) y colesterol plasmático. Estos fenómenos están vinculados con la protección del sistema cardiovascular que ofrecen los estrógenos. También se sabe que estas hormonas aumentan la concentración de factores de la coagulación y agentes fibrinolíticos.

Progesterona. Es producida fundamentalmente por células foliculares y lúteas en el ovario. Durante un embarazo, la placenta será la otra gran responsable de producir progesterona, sobre todo a partir del cuarto mes (*ver Capítulo 21*).

Esta hormona es la encargada de “preparar” al útero para la posible implantación de un óvulo fecundado: esto lo logra induciendo la transformación de células endometriales a un fenotipo secretor, que permitirá la nutrición del embrión durante los primeros meses. También reducirá la cantidad de contracciones uterinas en caso de embarazo. En definitiva, y nuevamente, tal como dice la palabra, la progesterona es *pro-gesta*. A nivel mamario, induce el carácter secretor de los alvéolos, favoreciendo la producción de leche materna. Es responsable de espesar el moco cervical durante la fase lútea, y reduce la motilidad de las cilias de las trompas uterinas.

La progesterona también tiene efectos anabólicos a nivel del metabolismo de los carbohidratos: aumenta la concentración de insulina y la respuesta de ésta a la glucosa. También produce un aumento de la temperatura corporal.

Es importante aclarar que las hormonas sexuales son insolubles en agua, por lo cual son transportadas en la sangre, unidas a otras proteínas, como por ejemplo la albúmina. Los estrógenos y la progesterona se degradan a nivel hepático. Estas consideraciones son relevantes porque hay situaciones que pueden modificar tanto el transporte como la degradación, y por ende, aumentar o disminuir su concentración.

Activina. Es un péptido producido por el ovario que aumenta la secreción de GnRH a nivel hipotalámico. Por lo tanto, regula el ciclo menstrual mediante retroalimentación positiva.

Inhibina. También es una hormona peptídica producida por el ovario que inhibe la producción de FSH a nivel hipofisario, a través de un mecanismo de retroalimentación negativa.

Todas estas son las hormonas responsables de producir los cambios necesarios durante el ciclo menstrual.

Ciclo menstrual, ¿Qué ocurre a nivel ovárico?

El ciclo ovárico es el conjunto de fenómenos que tiene lugar a nivel del ovario durante el ciclo menstrual. Las fases que podemos reconocer durante el mismo son: la **fase folicular**, la **ovulación**, y la **fase lútea**.

Para empezar... ¿Qué es un folículo?

Un **folículo** es una estructura ovárica compuesta por un ovocito revestido de células secretoras, productoras de hormonas y de sostén, denominadas células de *la granulosa* y de *la teca*. Los folículos van atravesando distintas etapas conforme a su maduración. En cada ciclo menstrual un ovocito es expulsado desde el folículo hacia el exterior del ovario, y el tejido que queda

remanente conformará el cuerpo lúteo. La progresión de los eventos implicados en la maduración del ovocito se muestra en la **Figura 14.6.4 B**

Fase folicular

Durante los primeros catorce días del ciclo menstrual, los eventos producidos en el ovario constituyen la fase folicular. Los folículos son estimulados por la FSH (como indican sus siglas: hormona ¡folículo-estimulante!). Alrededor del día 7, un folículo, al que llamaremos dominante, habrá sufrido más estimulación que otros, por mecanismos que aún desconocemos. Todos ellos producen estrógenos, que como ya vimos, ejercen una retroalimentación negativa sobre las estructuras superiores del eje HHG, y en consecuencia los niveles de FSH disminuyen. Sin embargo, el folículo dominante independiza su crecimiento del efecto de las gonadotrofinas: esto genera, por un lado, que los folículos más pequeños detengan definitivamente su crecimiento y degeneren, evento conocido como **atresia**, y que el folículo dominante produzca cada vez más cantidad de estrógenos. Alrededor del día 12 del ciclo, cuando la concentración plasmática de estrógenos supera los 300 pg/ml, el feedback negativo establecido sobre la hipófisis cambia repentinamente y constituye un potente estímulo para la liberación de LH y en menor medida de FSH: la retroalimentación de los estrógenos sobre el hipotálamo y la hipófisis ahora es positiva (¡es uno de los pocos eventos de la fisiología en los que el feedback es positivo!).

Los niveles de LH se disparan, generando lo que conocemos como **pico en la concentración de LH**; esta hormona estimula a las células foliculares a secretar grandes cantidades de progesterona. Esto, además de aumentar la cantidad de líquido del folículo dominante, que se va hinchando cada vez más, favorece la liberación de proteínas que van a digerir sus paredes. Ambos eventos favorecen la ruptura del folículo, con la consecuente salida del ovocito hacia las trompas. Esta es la llamada **ovulación**. Es muy importante que tengamos en cuenta que necesitamos este pico de LH sí o sí para que este fenómeno se produzca.

Es de interés recalcar que, en cada ciclo, sólo un folículo alcanzará el nivel de maduración suficiente para ser el dominante, lo que asegura que el embarazo será de un solo embrión; en caso de que se produzca la ovulación de más de un ovocito (y sean fecundados), se desarrollará un embarazo múltiple (¡mellizos!).

Fase lútea

El cuerpo lúteo o amarillo es la estructura remanente del folículo que expulsó al ovocito: sus células sufren algunas modificaciones. Por ejemplo, las células de la granulosa y de la teca se convierten ahora en *células luteínicas* adquiriendo un perfil secretor, fundamentalmente de progesterona (pero también de estrógenos), gracias a la acción de la hormona luteinizante (LH) (¡el nombre nos lo dice!). Este órgano es el encargado de liberar grandes concentraciones de progesterona, hormona fundamental para “preparar” a los órganos sexuales en caso de que se produjera la fecundación del ovocito liberado.

Podemos pensar al cuerpo lúteo como un órgano que necesita ser “alimentado” para mantenerse activo. Esta función está a cargo de la LH: sus altos niveles durante la fase lútea permi-

ten la proliferación del cuerpo lúteo. En caso de no haber fecundación, los niveles de gonadotrofinas caen alrededor del día 12 y el cuerpo lúteo empieza a degenerar hasta convertirse en una estructura llamada cuerpo albicans, incapaz de producir hormonas sexuales. Si involuciona el cuerpo lúteo, productor de progesterona, podemos imaginar qué sucederá con los niveles de esta hormona: caen, y determinan el fin del ciclo.

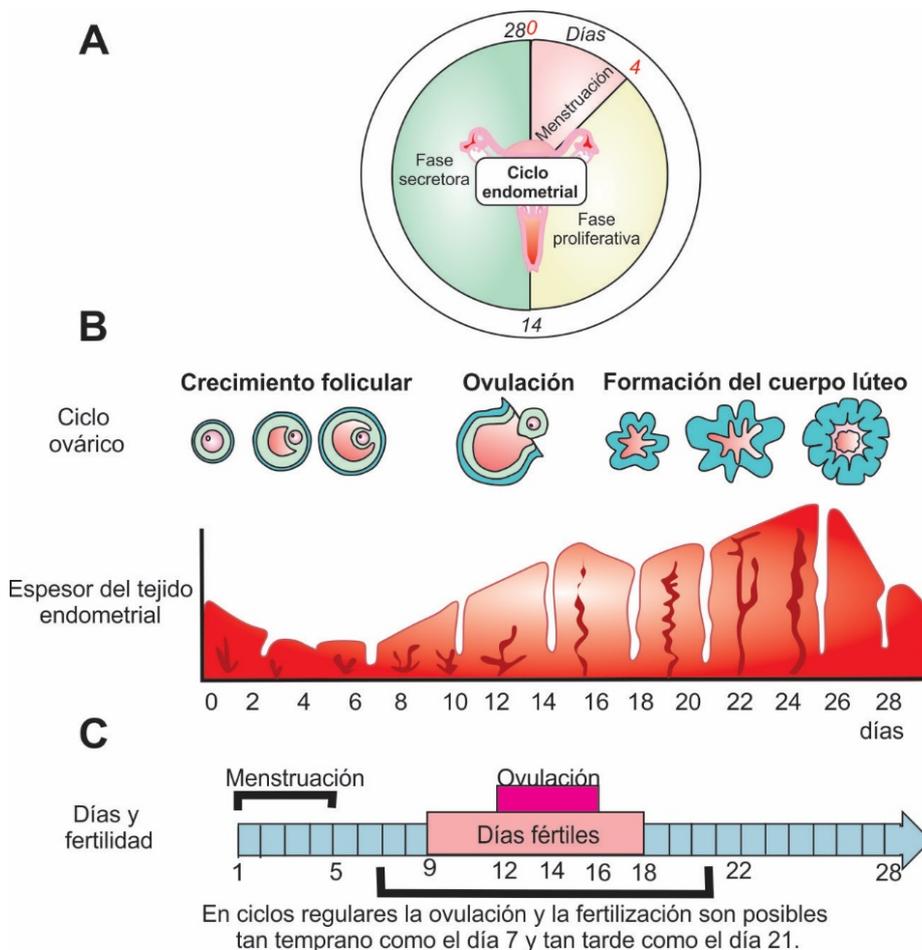
En caso de producirse la fecundación, el cuerpo lúteo no degenera gracias al estímulo de la hormona gonadotrofina coriónica humana (HCG), una hormona sintetizada por el tejido trofoblástico.

¿Sabías qué...?

Muchos tests de embarazos funcionan identificando la porción beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana (HCG) en orina. La HCG es una hormona sintetizada por el tejido trofoblástico, y por ende su presencia confirma el diagnóstico de una gestación.

Como se explicará en el *Capítulo 21*, el cuerpo lúteo constituye la principal fuente de progesterona hasta el cuarto mes de embarazo, momento a partir del cual la placenta será la responsable de la producción de esta hormona, crucial para el desarrollo de la gestación.

Figura 14.6.4. Cambios a lo largo del ciclo sexual



A. ciclo ovárico con sus diferentes fases. **B.** ciclo endometrial: variación del espesor a lo largo del ciclo. **C.** Progresión de los días del ciclo menstrual. Nótese que los eventos que suceden a lo largo del ciclo ovárico y endometrial se producen de forma simultánea y gracias al efecto de las hormonas sobre sus órganos diana.

Ciclo menstrual, ¿Y a nivel endometrial?

Los cambios hormonales que estudiamos en el apartado anterior tienen un efecto directo sobre el endometrio y generan fluctuaciones en su funcionalidad. La progresión de estos cambios se muestra en la **Figura 14.6.4 B**. Es decir, que si ahora miramos lo que ocurre en el endometrio uterino podemos nombrar a las fases del ciclo como: proliferativa (que se corresponde con la fase folicular del ovario), secretora (que se corresponde con la fase lútea) y la menstruación.

El día 1 del ciclo menstrual coincide con el desprendimiento de la capa funcional del endometrio, evento conocido como menstruación. Esto es generado por la caída del nivel de progesterona del ciclo precedente, desencadenada a su vez por la degeneración del cuerpo lúteo. La menstruación dura entre 3 a 5 días y luego de este período la capa funcional del endometrio comienza a restituirse gracias a las altas cantidades de estrógenos que secretan los folículos ováricos. Esta es la llamada fase proliferativa, que dura hasta el día 14 del ciclo.

La fase lútea y la gran producción de progesterona que la gobierna tienen efectos en el endometrio, estimulando el desarrollo de glándulas, que se vuelven tortuosas, con cantidades crecientes de material secretor. Aumentan los depósitos de glucógeno en las células y también de lípidos. Los vasos sanguíneos se dilatan y se vuelven más tortuosos. El objetivo de esta fase es hacer del endometrio un ambiente en el que haya una buena disponibilidad de nutrientes para soportar una eventual anidación y posterior desarrollo embrionario.

Si no hay fecundación, el cuerpo amarillo degenera y los niveles séricos de progesterona caen: el endometrio pierde la estimulación necesaria para mantener su trofismo. Los vasos sanguíneos sufren vasoespasmos conduciendo inexorablemente a la necrosis de la capa funcional del endometrio y su posterior pérdida, durante la fase que conocemos, y mencionamos previamente como menstruación.

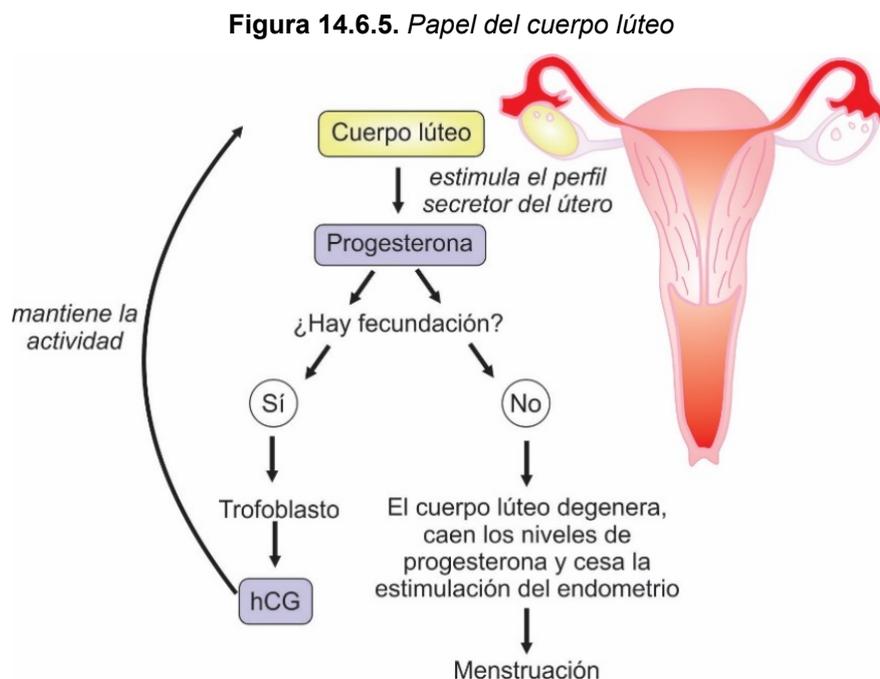
Regulación del ciclo menstrual

El ciclo menstrual está controlado por un conjunto de estructuras y sustancias neuroendocrinas que incluyen sobre el hipotálamo, hipófisis y ovarios, y las hormonas que ya hemos mencionado.

El hipotálamo es quien controla el ciclo sexual femenino al ocasionar la liberación pulsátil de GnRH. De acuerdo con la frecuencia de la pulsatilidad con que sean emitidos, estimularán la liberación de las gonadotropinas (FSH y LH) desde las células gonadotropas de la adenohipófisis durante las distintas fases del ciclo sexual.

Las gonadotropinas regulan el crecimiento y la maduración de los folículos en los ovarios y la producción de estrógenos y progesterona, quienes a su vez controlan por retroalimentación a la hipófisis y al hipotálamo: los estrógenos en pequeñas cantidades inhiben fuertemente la liberación de gonadotropinas desde la hipófisis, y la progesterona potencia este efecto.

Durante la fase folicular, los pulsos de GnRH tienen una frecuencia de un pulso por hora; esto produce la liberación de LH y de FSH, y esta última estimula la selección y maduración folicular. El folículo secretará cada vez más estrógenos estimulado por la FSH, y estos, a su vez, inhibirán las cantidades de LH y FSH producidas por la hipófisis, además de modular negativamente los pulsos de GnRH. La inhibina también inhibe la liberación de FSH. A mitad del ciclo, la concentración de estradiol sérico se eleva por encima de los 300 pg/ml durante alrededor de 36 hs, evento que produce una retroalimentación positiva breve sobre la hipófisis: como ya sabemos esto desencadenará un pico preovulatorio de LH (y en menor medida de FSH). Este fenómeno concluye en la rotura del folículo: el ovocito migra hacia las trompas uterinas y lo que queda del folículo se convierte en el cuerpo amarillo, ahora productor de progesterona. La fase lútea está estimulada, sobre todo, por la LH. En un ciclo donde no hay fecundación, el cuerpo amarillo degenera y frente a la marcada disminución de hormonas esteroideas, la capa funcional del endometrio también deja de recibir estimulación. De esta forma, se produce la menstruación. En la **Figura 14.6.5** se muestra el papel del cuerpo lúteo en la producción de progesterona en presencia o ausencia de fecundación.



La actividad del cuerpo lúteo se mantiene en caso de haber fecundación gracias al estímulo de la gonadotropina coriónica humana (HCG) producida por el trofoblasto. En caso de no haberla, el cuerpo degenera y a consecuencia del descenso de progesterona, la capa funcional del endometrio se debilita y cae (menstruación).

Influencia de otras hormonas

Existen otras hormonas que no están vinculadas explícitamente al eje HHG pero que sin embargo pueden producir alteraciones en el ciclo. Desarrollaremos en este apartado la partici-

pación de dos de las implicadas: la leptina y la prolactina. Sus fluctuaciones son responsables de las causas más frecuentes de alteraciones en el ciclo menstrual.

El caso de la leptina

El peso corporal -y sobre todo la grasa corporal- es un determinante importante de la regularidad de los ciclos menstruales. Esto es así porque existe una hormona proteica liberada por los adipocitos denominada **leptina**. La liberación de leptina es proporcional a la cantidad de tejido adiposo, es decir que cuantos más adipocitos, más leptina habrá. Valga la redundancia, la leptina, además de regular el peso corporal y otras funciones que se desarrollan con más detalle en el *Capítulo 13*, estimula la secreción pulsátil de GnRH por el hipotálamo, y de gonadotropinas hipofisarias.

Durante la etapa prepuberal, la liberación cada vez mayor de leptina (por el aumento de los depósitos de grasa correspondientes a este período) es importante para dejar atrás la secreción continua de GnRH, y promover su secreción pulsátil, que por ende marca el comienzo del período menstruante. Cuando las personas pierden mucho peso, la circulación de leptina se ve disminuida y por ende se interrumpe ese estímulo para la liberación de GnRH. Esto impide la realización de los ciclos menstruales. Por esta razón es que la pérdida excesiva de peso es una causa frecuente de amenorrea (ausencia de menstruación).

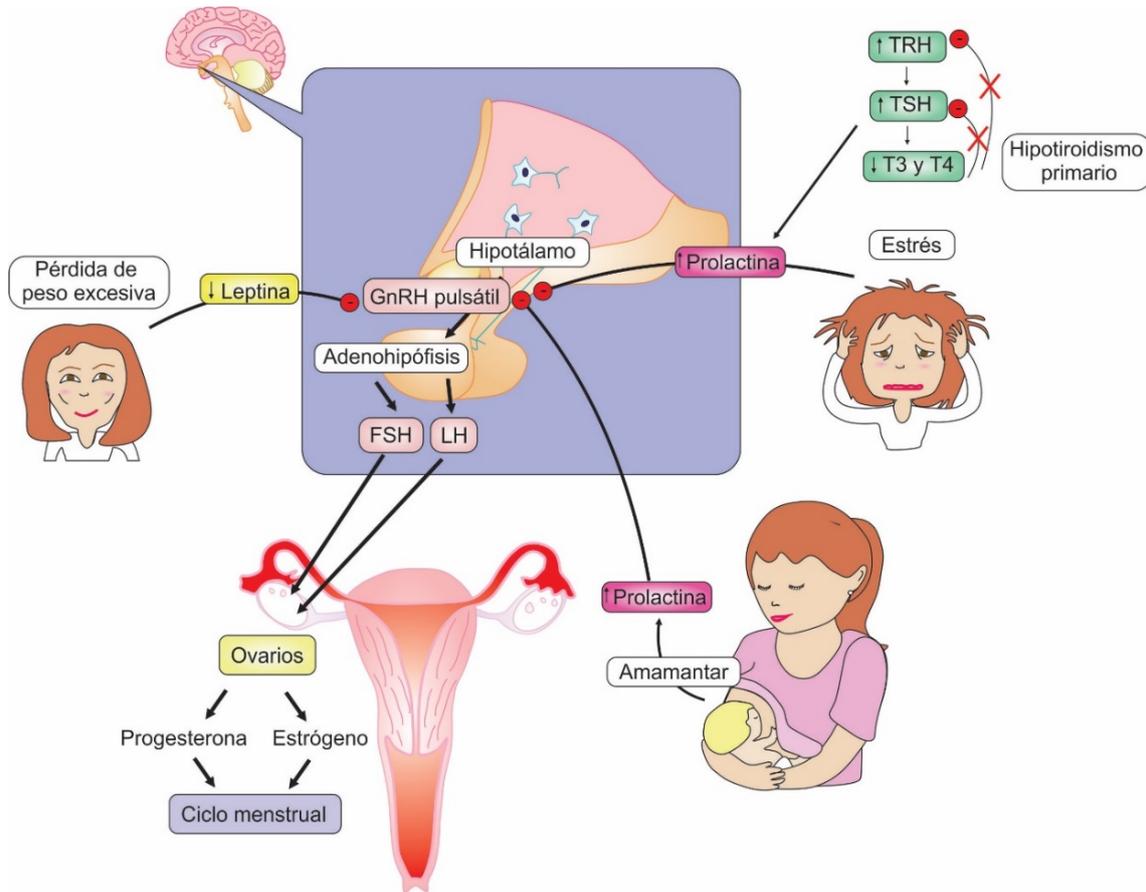
¿Y la prolactina?

Es una hormona proteica sintetizada por las células lactotropas de la adenohipófisis. Su concentración es producto del equilibrio generado entre las hormonas que la estimulan, principalmente la oxitocina y TRH, y la responsable de disminuirla: la dopamina.

En situaciones normales, los niveles de prolactina son bajos. Cuando una persona está amamantando, la succión del pezón por parte del bebé estimula la liberación de prolactina. Esta hormona, además de inducir la producción de leche materna, inhibe la liberación de GnRH a nivel hipotalámico, lo que impide que esa persona curse ciclos menstruales durante la lactancia. Esto depende, sin embargo, de la cantidad de leche producida, por ende, pueden producirse ovulaciones durante este período. Esto representa la principal causa por la cual el método de lactancia-amenorrea (MeLa) no tiene altas tasas de eficacia sobre la anticoncepción.

Cualquier otra situación que genere aumentos de los niveles de prolactina también interrumpirán el ciclo menstrual: es lo que sucede con el estrés, con fármacos que inhiben la liberación de dopamina, e incluso con situaciones bastante frecuentes como el hipotiroidismo primario. Como veremos en el Capítulo 15, la hormona tiroidea es liberada por la glándula del mismo nombre. Cuando ésta disminuye por un problema en la glándula (situación que denominamos hipotiroidismo primario), las hormonas que la estimulan como la TRH y la TSH aumentan sus concentraciones (¡desaparece el *feedback* negativo que la tiroxina producía!) **¿Y qué tiene esto que ver con la prolactina?** se preguntarán. Pues bien: la TRH estimula, a su vez, la liberación de prolactina por las células lactotropas. Si aumenta la TRH, aumentará la prolactina. Es por esta razón que el hipotiroidismo primario genera alteraciones del ciclo menstrual.

Figura 14.6.6. Hormonas que influyen en el eje gonadal femenino



Hormonas que regulan la liberación pulsátil de la GnRH: prolactina y leptina. La prolactina es una hormona que inhibe la liberación pulsátil de GnRH: eventos como el hipotiroidismo primario o la lactancia, que aumentan su secreción, inhiben de forma indirecta el ciclo menstrual. El descenso de los niveles circulantes de leptina también afecta la pulsatilidad de la GnRH.

Desarrollo y constitución del sistema sexual femenino

En este apartado haremos un repaso de la constitución del sistema sexual femenino, haciendo un breve pasaje por sus tres grandes etapas a lo largo de la vida: desde el desarrollo fetal hasta la menarca, el período comprendido entre la menarca y la menopausia, y por último la posmenopausia.

Primer período

Los ovarios tienen, al momento del nacimiento, la cantidad total de folículos primordiales que podrán desarrollarse durante la vida adulta. No se siguen produciendo nuevos con el correr de la vida, sino que es un “pool” establecido desde la vida fetal. Desde que la persona nace y durante la infancia, las concentraciones de hormonas sexuales se mantienen estables y bajas, situación que se mantiene hasta alrededor de los ocho años de vida, momento en el que comienza a producirse un aumento de la secreción de gonadotropinas. Esto desencadena lenta-

mente los cambios puberales: comenzará el crecimiento del vello pubiano, el crecimiento mamario (*telarca*), el desarrollo de genitales externos, el pico de empuje puberal, y culminará con la *menarca* o primera menstruación, alrededor de los 13 años. Para este momento, la secreción de GnRH cambió de continua a pulsátil.

Segundo período

Con la menarca comienza la expulsión de los óvulos desde los folículos ováricos una vez por mes. Se comienza este segundo período con un pool de alrededor de 300 mil ovocitos, de los cuales la gran mayoría sufrirán el fenómeno de degeneración que conocemos como atresia, y sólo alrededor de 400-500 folículos serán utilizados. Aproximadamente a los 45-50 años declina la cantidad de folículos disponibles en el ovario y también lo hacen los niveles de estrógenos. Este período es conocido como menopausia y se caracteriza por el fin de los ciclos sexuales mensuales, acompañado en general de síntomas vasomotores vinculados al reajuste de los niveles de estrógenos circulantes.

Tercer período

Durante la posmenopausia, los niveles de estrógenos son muy bajos debido al agotamiento ovárico y aparecen algunas situaciones vinculadas a esta ausencia, tales como atrofia genital, osteoporosis o aumento del riesgo cardiovascular. Los niveles de gonadotrofinas se mantienen elevados debido a la desaparición de la retroalimentación negativa por parte de las hormonas sexuales.

Sabiendo la fisiología del ciclo sexual femenino, ¿cómo funciona la anticoncepción hormonal?

Comprendiendo los conocimientos que nos da la fisiología sobre el eje HHG es que podemos predecir cómo se comportará si alteramos la liberación de sus hormonas. De esto se valen las estrategias para, por ejemplo, plantear esquemas de planificación familiar: ya sea a través de la anticoncepción hormonal o de facilitar la búsqueda de un embarazo.

¿Cómo es esto? Ya sabemos que a mitad de cada ciclo menstrual se produce la ovulación de un ovocito mientras el endometrio se va preparando durante todo el ciclo para una posible anidación, pero lo que es más importante: sabemos que esto se produce gracias a las fluctuaciones cotidianas de las distintas hormonas que regulan el eje, y sabemos también por qué varían ¿qué pasa entonces si intentamos modificar estas condiciones?

El mecanismo de acción de los métodos anticonceptivos hormonales es el de inhibir el eje HHG de las personas con capacidad de gestar. Si inhibimos las variaciones del eje, no se producirá, por ejemplo, la ovulación. Pues bien, **¿cómo lo hacemos?** El accionar de los anticonceptivos hormonales se basa en los principios de la retroalimentación negativa y positiva: estas píldoras combinan dosis homogéneas de estrógenos y progesterona durante 28 días.

Las bajas dosis de estrógenos exógenos generan una inhibición de la liberación de FSH, y si bien algunos folículos comienzan a reclutarse no alcanzan a desarrollarse, por lo que sufren el proceso de atresia. Esta situación impide la maduración folicular, por lo que ninguno estará listo para ovular. Tampoco hay un folículo dominante que genere las cantidades de estrógeno necesarias para generar la retroalimentación positiva que produce el pico de LH: de esta forma, al impedir las variaciones estrogénicas, nunca ocurrirá la ovulación. Los niveles estables de estrógenos y progesterona estimulan el trofismo de los órganos sexuales y un breve crecimiento de la capa funcional del endometrio. En general, estos tratamientos combinan entre 21 - 24 comprimidos con hormonas y los últimos 7 o 4 -que completan los 28 respectivamente-, son placebo. Este llamado “descanso” imita el descenso hormonal que se produce cuando el cuerpo lúteo degenera, produciéndose entonces la caída del endometrio por privación de progesterona durante estos días.

En el caso de la anticoncepción que es a base de progesterona (sin estrógenos), por ejemplo la que se puede utilizar durante el periodo de lactancia, el efecto de prevenir un posible embarazo se basa justamente en su acción fisiológica: espesando el moco cervical y disminuyendo el movimiento de las cilias de las trompas uterinas, a fin de evitar el ascenso de los espermatozoides.

Si bien estos son métodos eficaces para la prevención de embarazos no deseados, es de buena práctica recordar -aunque exceda los objetivos de este libro- que la única forma de prevenir infecciones de transmisión sexual es a través de la utilización de métodos de barrera (preservativos femeninos y masculinos).

El estudiante puede encontrar material audiovisual en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/81385> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología Dra. Verónica De Giusti.

Referencias

- Anticonceptivos, M. (2012). Guía práctica para profesionales de la Salud. *Ministerio de Salud*. Recuperada de: <https://www.ms.gba.gov.ar/sitios/tocoginecologia/2017/11/20/metodos-anticonceptivos-guia-practica-para-profesionales-de-la-salud/>
- Boron,W y Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.
- Brüel, A, Christensen, EI, Tranum-Jensen, J, Qvortrup, K, y Geneser, F. (2015). *Geneser histología*. Argentina: Panamericana.
- Franco, Y, Mendoza-Fernández, V, y Lemini, C. (2003). Mecanismos de acción de los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. *Rev Fac Med UNAM*, 46(3), 101-8.
- Goodman, LS, Goodman Gilman, A. (2011). *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. Estados Unidos: McGraw-Hill.
- Guyton, AC y Hall, JE. (2016). *Fisiología Médica*. España: Elseiver.

Katzung, BG, Masters, SB, y Trevor, AJ. (2012). *Farmacología básica y clínica*. España: McGraw Hill.

Moschos, S, Chan, JL, y Mantzoros, CS. (2002). Leptina y reproducción. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 67(2), 167-168.

CAPÍTULO 20

Músculo como tejido endócrino

Eugenio Viviani Rossi

Cuando leemos sobre el tejido muscular esquelético, no dudamos al afirmar que se encarga de favorecer el movimiento del cuerpo a través de la contracción y relajación de los más de 600 músculos voluntarios que posee el ser humano gracias a la conversión de energía química en energía mecánica.

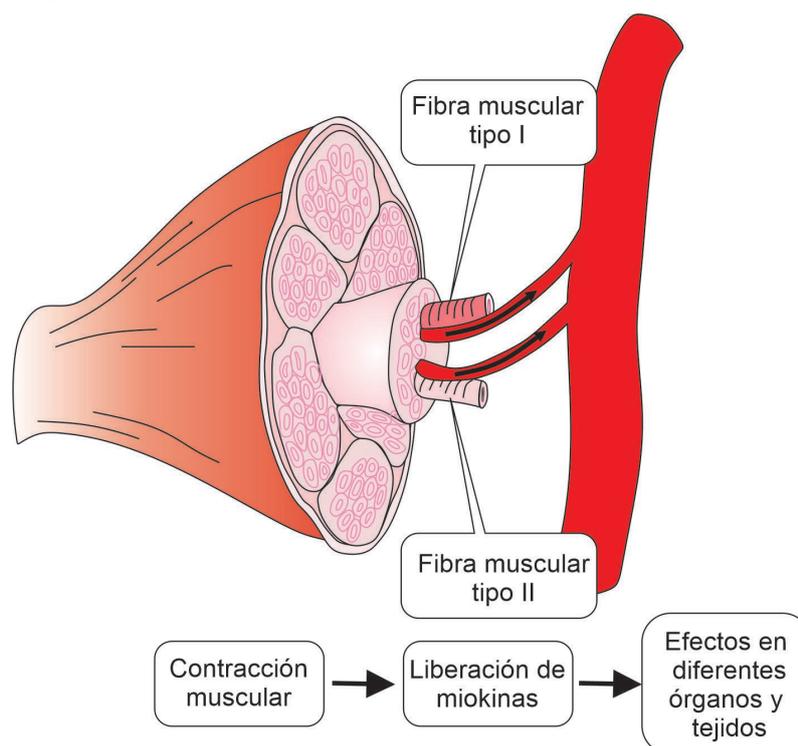
Este tejido especializado suele ser el 45% del peso corporal total, variando según edad, sexo, nivel de entrenamiento, genética y patologías o no concomitantes.

En este capítulo vamos a dedicarnos a otros aspectos del tejido muscular esquelético: su capacidad de secretar sustancias y actuar de formar autócrina, parácrina y endócrina.

Está bien establecido que realizar actividad física de forma regular disminuye la mortalidad por todas las causas, mejora la composición corporal, la fuerza, la resistencia, la salud ósea, la sensibilidad a la insulina, disminuye la incidencia de diabetes, reduce la incidencia de cáncer en general y de enfermedades cardiovasculares, incluso se sabe que mejora las capacidades cognitivas y disminuye la incidencia de enfermedades neurodegenerativas. En base a lo anterior es que varios autores llaman a la actividad física como una verdadera “píldora mágica” ya que actúa en prácticamente todos los sistemas corporales. La pregunta que podríamos hacernos es: ¿Cómo es que hacer actividad física genera esos beneficios? ¿Cuál es el mecanismo fisiológico?

Hace aproximadamente 20 años atrás, *Bente Perdersen* y su grupo de investigación, en el Centro de Metabolismo de Copenhague identificaron que el tejido muscular liberaba varias sustancias a la sangre cuando se contraía. La primera sustancia que identificaron fue la interleuquina 6 (IL-6). En aquel entonces lograron describir como esta molécula actuaba a nivel local (autócrina y parácrina) y también a distancia (en hígado, tejido adiposo, páncreas y varios sitios más). Esto fue toda una sorpresa que revolucionó el campo de la fisiología muscular. En ese momento se determinó que estas sustancias liberadas por el tejido muscular esquelético podrían denominarse “*miokinas*” (**Figura 14.7.1**).

Figura 14.7.1. Liberación de miokinas por el músculo esquelético



Esquema simplificado donde se plantea al músculo esquelético como un órgano endócrino no convencional productor de miokinas.

Hoy día sabemos que el músculo libera más de 650 miokinas diferentes, teniendo algunas características particulares:

- Suelen ser de naturaleza peptídica-proteica
- Actúan de forma autócrina, parácrina y endócrina
- Se liberan sobre todo en la contracción muscular
- Producen efectos agudos y crónicos
- Suelen actuar al unirse a receptores de membrana
- Son responsables de las adaptaciones locales y generales al ejercicio (hipertrofia, resistencia, utilización eficiente de sustratos energéticos, vascularización, remodelado cardíaco) y efectos sistémicos (insulinosenibilidad, disminución de tejido adiposo visceral, disminución de mortalidad general, aumento de esperanza de vida)

Entre los efectos autócrinos y parácrinos ejercidos por las miokinas podemos resaltar:

- la hipertrofia muscular (aumento del tamaño de las miofibrillas). En esta acción están involucradas miokinas claves como la miostatina (inhibe crecimiento) y la musculina, IL-4, 6, 7, 15 (todas inhiben el accionar de la miostatina, resultando en favorecedoras de la miogénesis). Se han visto animales no humanos con modificaciones genéticas adrede sin miostatina en los que su desarrollo muscular es exuberante.
- la mejora de la lipólisis a nivel muscular, de la oxidación y captación de glucosa, donde es clave la acción de la IL-6.

Entre los múltiples efectos endócrinos podemos mencionar:

- la conversión de tejido adiposo blanco a marrón (*ver Capítulo 13*) por la IL-6 y la irisina,
- la mejora en el metabolismo de los glúcidos y lípidos a nivel hepático (IL-6)
- la mejora la neurogénesis sobre todo del hipocampo (catepsina B, irisina),
- la disminución del apetito (IL-6),
- el aumento de las células beta pancreáticas (irisina),
- la mejora de la salud ósea (IGF-1, IL-6 decorina),
- el aumento de la liberación de insulina (IL-6 liberada aumenta liberación de GLP-1 intestinal el cual finalmente actúa como incretina en las células beta pancreáticas)
- el aumento del cortisol (inducido por IL-6)
- la mejora de la función endotelial (FSTL-1)

Como notarás, las acciones y las miokinas son muchísimas y variadas. De hecho, al día de la fecha se siguen descubriendo nuevas, varias de las cuales aún no sabemos su función específica.

En los últimos años se han descubierto, además de las miokinas, otras sustancias liberadas por el músculo esquelético y también por otros tejidos ante la contracción muscular (por ejemplo, el hígado, tejido adiposo, renal). Al conjunto de todas estas sustancias las denominamos “*exerquinas*”. Entre las *exerquinas* más estudiadas se encuentran los microRNA.

¿Qué son los microRNA?

Son pequeñas moléculas de ARN (21-23 nucleótidos) descubiertas en 1993 cuando se estudiaba el crecimiento y desarrollo del gusano nematodo *Caenorhabditis elegans*. Son no codificantes para proteínas. Representan el 2-3% del genoma humano y están implicados en la regulación de varios procesos biológicos, como la diferenciación celular, la proliferación, la apoptosis y en el desarrollo embrionario y tisular. Generalmente silencian genes (inhibiendo la síntesis proteica ya que degradan o silencian ARNm).

Por otro lado, la contracción muscular esquelética ejerce efectos mecánicos directos sobre sí mismo y sobre tejidos y órganos vecinos. La tensión muscular generada en la contracción muscular favorece la traslocación de los GLUT-4 en las células musculares (por vías independientes de la insulina). Esto resulta en aumento de la captación de la glucosa plasmática. A su vez, el tironeamiento que ejercen los tendones sobre el tejido óseo favorece la mineralización de los huesos en donde se insertan esos tendones. Se ha visto como los levantadores de peso olímpicos poseen una alta densidad mineral ósea en comparación con los nadadores profesionales (donde la gravedad es menor que en la tierra).

Estamos diseñados para movernos. Hemos evolucionado para movernos. El movimiento permitió y permite obtener ventajas evolutivas respecto a la quietud permanente. En esta maravillosa evolución humana los músculos se han encargado de liberar sustancias que permiten comunicarse con el resto del organismo y a su vez generar adaptaciones, las cuales además

generan efectos beneficiosos para la salud del humano. Para conservar la salud (prevención) y mejorar el pronóstico de las enfermedades (tratamiento) es necesario realizar actividad física. Cuando logremos comprender que hacer ejercicio es igual o más efectivo que varios fármacos, seguramente prescribamos ejercicio como prescribimos una píldora.

Referencias

- Petersen AM, Pedersen BK. (2006). The role of IL-6 in mediating the antiinflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol*, 57(10):43-51.
- Pedersen BK. (2007). IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochem Soc Trans*, 35: 1295-1297.
- Pedersen BK. (2013). Muscle as a Secretory Organ. *Compr Physiol*, 3:1337-1362.

CAPÍTULO 21

Fisiología del embarazo, parto y lactancia

Julieta Anabela Vico

Se define embarazo como el período comprendido entre la fecundación y el parto. Un embarazo normal tiene una duración media de 40 semanas desde la última fecha de menstruación, equivalente a unos 280 días. Durante este tiempo, se produce el desarrollo embrionario y fetal, incrementando las demandas metabólicas del cuerpo que lo aloja. En los cuerpos gestantes se van a producir una serie de adaptaciones fisiológicas para poder cubrir dichas demandas, cómo también cambios anatómicos que permiten la viabilidad de la gestación.

En este capítulo nos centraremos en los aspectos relevantes de la fisiología placentaria, los cambios y adaptaciones fisiológicas que ocurren en la persona gestante, y las variaciones hormonales que se producen en el parto y la lactancia.

Antes de comenzar, nos parece fundamental aclarar algunos conceptos: nos referimos, con “cuerpos gestantes” a toda persona que tenga la capacidad de llevar adelante una gestación, independientemente del género con el que se identifique. Si en algunos apartados de este texto utilizamos términos como “embarazada” o “mujer”, es con fines prácticos y didácticos para la comprensión de la lectura, no porque creamos que el género femenino es el único con capacidad de gestar. Por el contrario, evitaremos la utilización de los términos como “madre” o “materno”, ya que traen consigo construcciones sociales, históricas y culturales que no se condicen con la fisiología del embarazo.

Como hemos dicho previamente, las palabras que utilizamos esconden sentidos construidos que hoy pueden volverse excluyentes.

Fecundación e implantación

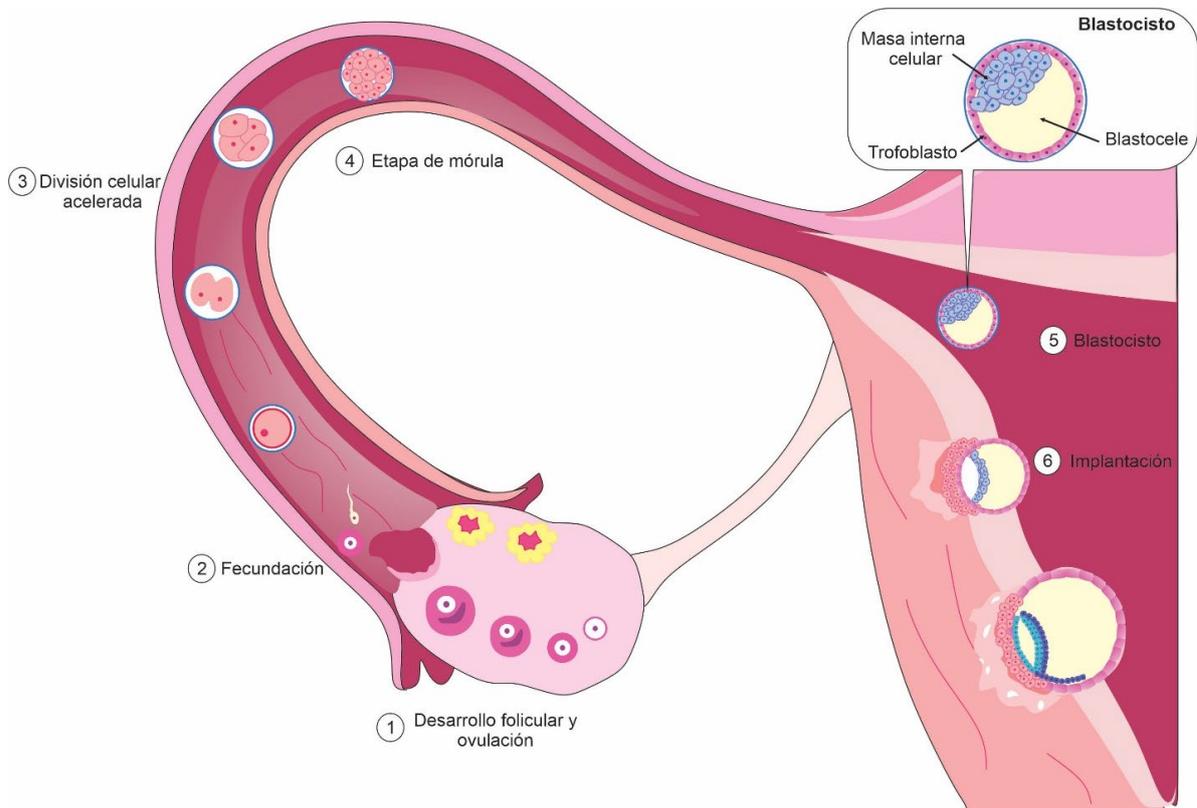
En el momento de la ovulación, el ovocito secundario junto con las células que lo rodean (zona pelúcida), se liberan del ovario a la cavidad peritoneal. Éste ingresa a las trompas de Falopio, y en el caso que haya espermatozoides presentes, se producirá la fecundación a nivel de la ampolla.

Definimos fecundación como el proceso por el cual se produce la unión del óvulo con el espermatozoide dando lugar a la formación del cigoto. El cigoto, célula diploide con una nueva dotación genética, va a comenzar su división celular a nivel de las trompas hasta alcanzar el

estadio de mórula, estructura que posee entre 12 a 16 células. La mórula se introduce en la cavidad uterina en los 3 días posteriores a la fecundación y continúa allí su división celular. En este proceso comienza a acumular líquido entre las células dando origen al estadio de blastocisto. Éste está formado por unas 58 células que comienzan a diferenciarse, por un lado, en células que darán origen a la masa embrionaria, y por el otro, en células que originarán el trofoblasto. Durante este periodo el futuro embrión se nutre tanto de las secreciones tubarícas como de las uterinas estimuladas por la acción de la progesterona.

A los 6 -7 días post-fecundación, el blastocisto entra en contacto con la pared uterina comenzando el proceso de implantación a nivel del fondo uterino. El trofoblasto, diferenciado en citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, invade el endometrio, el cual sufrió un proceso de preparación por influencia hormonal de la progesterona durante la fase secretora del ciclo ovárico (ver *capítulo 19*). Los procesos involucrados desde la fecundación hasta la implantación se representan en la **Figura 15.1**.

Figura 15.1. Fecundación e implantación



Serie de eventos que ocurren desde la ovulación (1) hasta el proceso de implantación (6). En el caso de que el óvulo entre en contacto con un espermatozoide se produce la fecundación (2) y formación del cigoto, el cual comienza una etapa de división celular acelerada (3) hasta alcanzar el estadio de mórula (4). Esta ingresa a la cavidad uterina mientras continúa su división celular y da origen al blastocisto (5). Las células trofoblásticas del blastocisto invaden el endometrio y se produce la implantación (6).

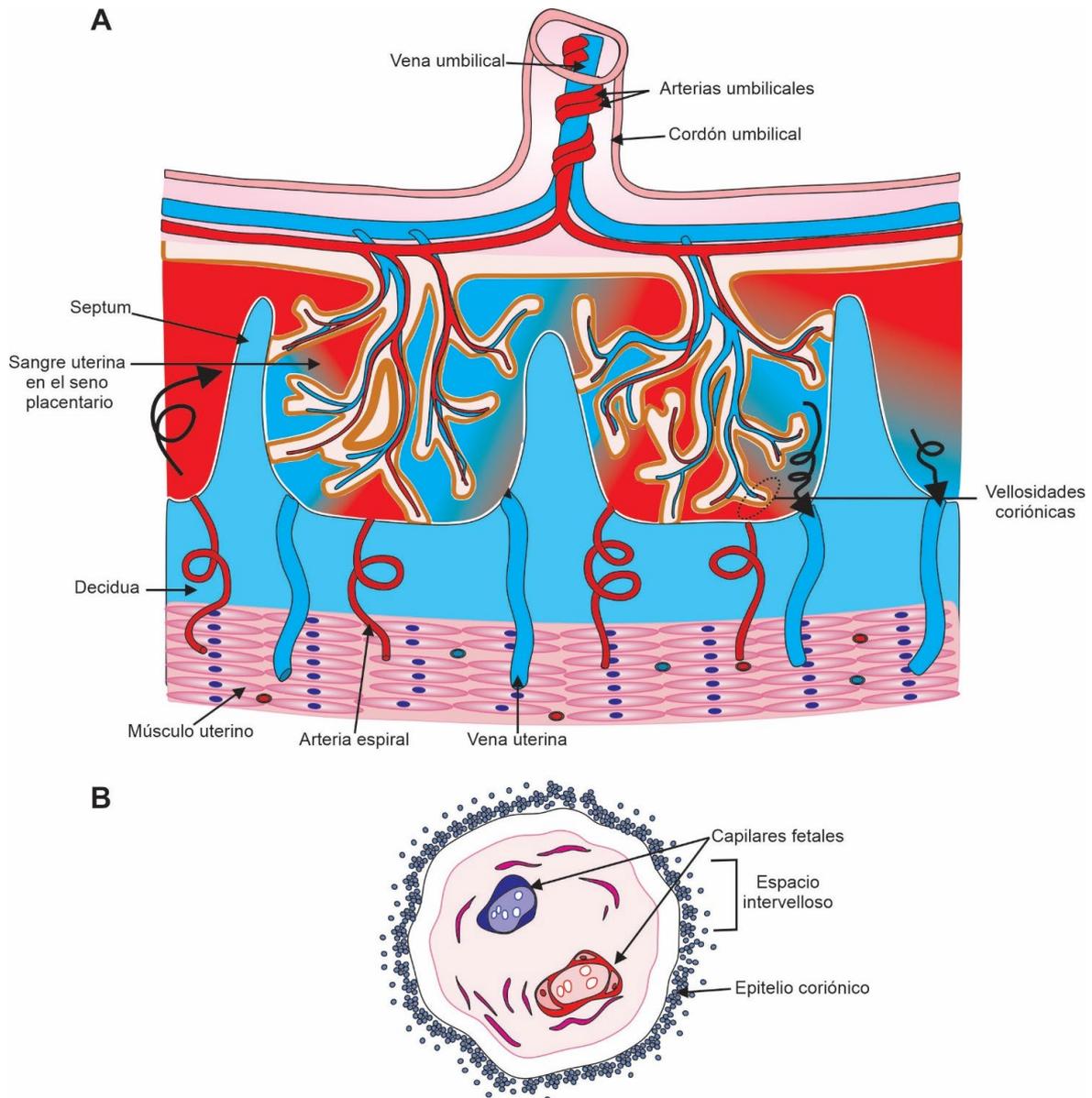
Para que se produzca la implantación se requiere de un endometrio receptivo que, en cuanto entre en contacto con el blastocisto, sufrirá una transformación donde las células se cargarán de lípidos y glucógeno, proceso conocido como “decidualización”. La digestión de las células deciduales por el trofoblasto permite la nutrición temprana del embrión hasta que la placenta se encuentre desarrollada.

Fisiología de la placenta

La placenta es un órgano transitorio que se origina a partir de las células del trofoblasto que invaden el endometrio decidual. Es el órgano intermediario entre la gestante y el feto, ya que a través de ésta se realiza el intercambio de nutrientes, gases y moléculas necesarias para el desarrollo fetal. También cumple una función imprescindible como órgano endócrino, encargándose de la síntesis de hormonas que permiten mantener el embarazo e inducen las adaptaciones fisiológicas de la mujer durante la gestación.

Vale la pena destacar que la placenta es un órgano que sufre modificaciones durante todo el embarazo. Su desarrollo es un proceso complejo que excede los objetivos de este capítulo, pero a fines de una mejor comprensión, sólo mencionaremos que luego de la proliferación del trofoblasto que invade y erosiona el endometrio decidual, se formarán “lagunas de sangre” que confluyen dando origen a los senos placentarios por donde va a fluir la sangre oxigenada proveniente de las arterias uterinas. Estos senos rodean las vellosidades coriónicas, estructuras formadas por un cordón de mesodermo rodeado por citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto (**Figura 15.2A**). En su eje contiene los capilares fetales que, luego del intercambio de gases y nutrientes, confluyen en una única vena umbilical que lleva sangre oxigenada hacia la circulación fetal. En la **Figura 15.2B**, se pueden identificar las capas que se interponen entre la sangre de la gestante y la sangre fetal, lo que llamamos **barrera útero-placentaria**.

Figura 15.2. Estructura placentaria



A Estructura de la placenta en estadios avanzados del embarazo. La sangre de las arterias uterinas desemboca en los senos placentarios bañando de sangre oxigenada a las vellosidades coriónicas. Estas contienen a los capilares venosos que forman la vena umbilical (que transporta sangre oxigenada al feto); y los capilares arteriales que provienen de las arterias umbilicales (transportan sangre desoxigenada desde el feto). Luego del intercambio, la sangre desoxigenada de los senos placentarios retorna por las venas uterinas. **B** Corte transversal de una vellosidad terciaria, formadas desde afuera hacia adentro por sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto, mesodermo extraembrionario y capilares sanguíneos.

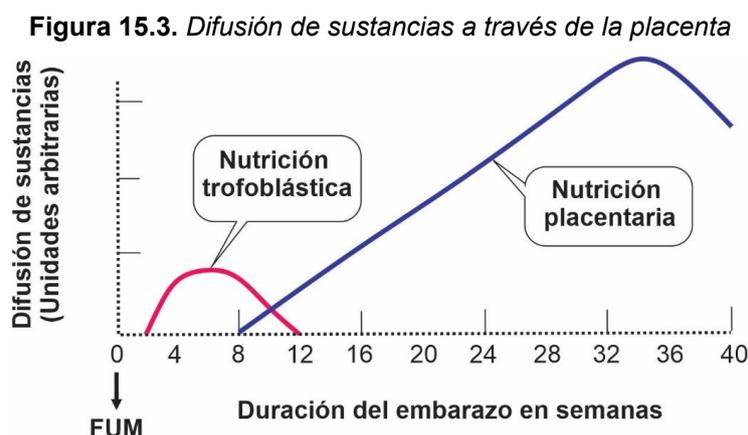
Placenta: órgano de intercambio

Como nombramos anteriormente la placenta cumple la función de intercambio de sustancias desde la sangre de la gestante al feto y viceversa. Esto es imprescindible para la nutrición, respiración y eliminación de desechos fetales.

El intercambio de sustancias a través de la barrera placentaria se rige por las mismas leyes que el pasaje de moléculas a través de la membrana o barreras fisiológicas, y depende del tipo de sustancia, el área de intercambio, el gradiente de concentración y el espesor de dicha barrera (*ver Ca-*

pítulo 2). Los mecanismos implicados pueden ser pasivos como la difusión simple y facilitada, y activos utilizando transportadores o mediante procesos como endocitosis y exocitosis.

En estadios tempranos del embarazo, la membrana placentaria que está poco desarrollada tiene una menor superficie y un grosor considerable, por lo que la permeabilidad a solutos es muy baja. Conforme avanza el embarazo, la membrana placentaria se va adelgazando y gana superficie, alcanzando la permeabilidad máxima en las últimas semanas del embarazo (**Figura 15.3**).



La nutrición del feto desde la fecha de última menstruación (FUM) hasta la semana 12 depende del trofoblasto, mientras que en el resto del embarazo (desde la semana 8) se produce a expensas de la nutrición placentaria.

Transporte de moléculas a través de la placenta

Dentro de los sustratos metabólicos necesarios para el feto, los más importantes son los ácidos grasos y la glucosa. Esta última es preferida por el metabolismo fetal, y se transporta a favor de su gradiente de concentración mediante la utilización de transportadores del tipo GLUT1 (mecanismo de difusión facilitada). En el caso de los ácidos grasos, al ser moléculas liposolubles, difunden desde los senos intervillosos hacia la sangre fetal.

Otros nutrientes esenciales, como los aminoácidos, requieren de un transporte activo secundario para moverse en contra de su gradiente de concentración a partir del co-transporte con Na^+ . A su vez, los productos de desecho, tales como la urea y creatinina, difunden pasivamente desde el feto hacia la gestante a favor de sus gradientes de concentración.

Existen muchísimas otras sustancias esenciales para el desarrollo que necesitan ser movilizadas a través de la barrera hematoplacentaria. Por ejemplo, las vitaminas y minerales utilizan distintos transportadores para moverse en contra de su gradiente químico, mientras que las hormonas liposolubles lo hacen a través de la difusión simple. En el caso de grandes moléculas, como la Inmunoglobulina G, hormonas proteicas como la insulina o proteínas transportadoras como las lipoproteínas o transferrina, utilizan la vía endocítica mediada por receptores específicos de la membrana placentaria.

Difusión de gases a través de la placenta

El transporte de gases a través de la placenta, oxígeno (O_2) y dióxido de carbono (CO_2) merece un apartado especial. No por su mecanismo de transporte, si no por cómo “se las ingenia”

el feto para poder obtener y transportar el oxígeno en condiciones de hipoxia.

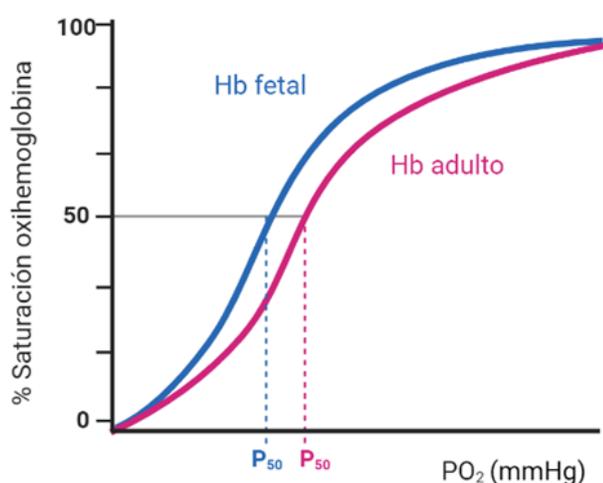
Los gases, al ser moléculas pequeñas y sin carga, pueden atravesar libremente las membranas a favor de sus gradientes de presión tal como ocurre en la barrera hemato-alveolar. Por lo que el O_2 que llega por las arterias uterinas a los senos intervellosos difunde hacia los capilares fetales que van a originar la vena umbilical; mientras que las altas concentraciones dióxido de carbono de la sangre que llega por las arterias umbilicales fetales difunden en el sentido inverso.

La sangre que llega de las arterias uterinas es sangre oxigenada, pero al llegar al espacio vellososo, debido a la difusión del oxígeno al feto, alcanza una PO_2 de 50 mmHg. La PO_2 en la vena umbilical es aún menor con valores cercanos a 30 mmHg. Si calculamos el gradiente de difusión es de unos 20 mmHg, muy bajo comparado con el gradiente de la barrera hemato-alveolar (cercano a 60 mmHg). Esto nos lleva a preguntarnos **¿Qué mecanismos de adaptación tiene el feto para satisfacer sus demandas de oxígeno ante un consumo tan alto y una baja disponibilidad de éste?**

En primer lugar, el feto responde a sus demandas de oxígeno mejorando la capacidad de transporte de dicho gas mediante la *hemoglobina fetal* (HbF). A diferencia de la hemoglobina del adulto (HbA), está formada por dos cadenas α y dos γ , confiriéndole una mayor afinidad por el O_2 . Si comparamos ambas curvas de saturación de oxihemoglobina, la HbF se encuentra desplazada hacia la izquierda y su p_{50} es menor a 26 mmHg (**Figura 15.4**). Esto le confiere una gran ventaja al feto, dado que ante una PO_2 de 50 mmHg en el espacio intervellososo, la saturación será cercana al 85%. A esto debemos agregar que la concentración de Hb aumenta hasta un 50% más que en el adulto hacia fines del embarazo, optimizando aún más la capacidad de transporte del O_2 .

Por último, el aumento de la pCO_2 en el espacio intervellososo (debido a la difusión placentaria) y la consecuente acidificación del medio, determina una menor afinidad de la HbA materna por el O_2 . Esto se conoce como efecto Bohr y facilita el intercambio de gases a nivel tisular.

Figura 15.4. Curva de saturación de HbF comparada con HbA



Se representa la curva de saturación de la hemoglobina fetal (azul) desplazada hacia la izquierda respecto a la hemoglobina del adulto (magenta) con sus respectivos P_{50} .

Placenta: órgano endócrino

Desde el comienzo de su desarrollo, tanto el trofoblasto como la placenta madura, son fundamentales para la síntesis de hormonas que inducen las adaptaciones fisiológicas maternas involucradas en la viabilidad y continuación del embarazo. Las hormonas más importantes incluyen a la gonadotropina coriónica humana (hCG), la somatotrofina coriónica humana (hSC), los estrógenos y la progesterona. En la **tabla 15.1** se resumen las principales características de las hormonas mencionadas y en la Figura 15.5 los cambios de las mismas en función de las semanas de gestación.

Tabla 15.1. Hormonas placentarias

Hormona	Período del embarazo	Órgano blanco	Función
Gonadotropina coriónica humana	Primer trimestre	Cuerpo lúteo, células de Leydig e intersticiales (testículo fetal).	Rescate y mantenimiento del cuerpo lúteo, secreción de testosterona testicular fetal.
Somatotropina coriónica humana	A partir de la quinta semana, aumento progresivo hasta la semana 36.	Hígado, páncreas y tejido adiposo de la gestante, y tejidos periféricos del feto.	Adapta el metabolismo de la gestante a los requerimientos energéticos y nutricionales del feto.
Estrógenos: estradiol, estrona y estriol	Aumento progresivo durante todo el embarazo.	Útero, genitales internos y externos, mamas.	-Proliferación y crecimiento uterino y de órganos sexuales. -Desarrollo ductal de la glándula mamaria. -Aumenta la sensibilidad a la acción de la oxitocina
Progesterona	Aumento progresivo durante todo el embarazo.	Endometrio, trompas de Falopio, músculo liso uterino y mamas.	Decidualización endometrial. -Estimulación de secreciones tubaria y uterina. -Relajación de músculo liso uterino. Desarrollo de tejido mamario.

Gonadotropina Coriónica Humana

La hCG es una hormona peptídica producida por las células del sincitiotrofoblasto poco después de la implantación. Sus niveles son detectados en el plasma de la gestante a partir del séptimo-noveno día posterior a la ovulación, aumentando rápidamente durante el primer trimestre de embarazo. Sus niveles se duplican cada dos días hasta llegar a su máximo de concentración a las 10 o 12 semanas de la gestación para luego comenzar a descender. A las 16 semanas llega a sus niveles basales de concentración que se mantiene constante hasta el final del embarazo (**Figura 15.5**).

Su principal función es la de mantener al cuerpo lúteo. Recordando lo visto en el *Capítulo 19*, el cuerpo lúteo involuciona espontáneamente a los 12 días posterior a la ovulación, esto determina la caída de las hormonas sexuales (estrógenos y progesterona) dando lugar a la menstruación y comienzo de un nuevo ciclo ovárico. En el momento en que se produce la fecundación e implantación del blastocisto, las células del sincitiotrofoblasto comienzan a producir hCG. Esta actúa sobre el cuerpo lúteo imitando la función de la hormona luteinizante (LH). De esta forma, se evita la degeneración del cuerpo amarillo con el fin de mantener constantes los niveles de estrógenos y progesterona necesarios para la continuación del embarazo. Alrededor de la semana 8, la placenta toma el mando de la secreción de estrógenos y progesterona, y luego de la semana 13 a 17 los niveles de hCG comienzan a descender procediendo a la

involución del cuerpo lúteo.

La hCG es la que interviene en la secreción de testosterona testicular fetal. Actúa en reemplazo de la LH estimulando la replicación de las células de Leydig y la producción de testosterona por las células intersticiales, lo que promueve la diferenciación sexual masculina en fetos con dotación genética 46XY.

Otras funciones descritas de esta hormona son la estimulación de la glándula tiroidea de la gestante y la promoción de secreción de relaxina por los ovarios.

Tal como se describe, la función biológica de la hCG es muy similar a la de la LH, actuando ambas a través del mismo receptor LH-hCG. Además, se relaciona estructuralmente con ambas gonadotropinas, LH y FSH, como también con la TSH. Todas están compuestas por dos subunidades: la subunidad α , indistinta para todas ellas, y la subunidad β , que las distingue. En el caso de la hCG, esta subunidad, es la que se utiliza para la detección específica en pruebas de embarazo, tanto en sangre como en orina.

Somatotropina Coriónica Humana

La hSC, también conocida como lactógeno placentario, es una hormona peptídica sintetizada y secretada por la placenta. Tiene una gran similitud estructural con la hormona de crecimiento (GH) y la prolactina, de ahí sus posibles nomenclaturas. Esta hormona comienza a detectarse a partir de la 5ta semana de embarazo y sus niveles van aumentando de manera constante hasta la semana 34-36, con una tasa de secreción proporcional a la masa placentaria.

La hCS se encuentra involucrada en varios procesos metabólicos del embarazo, adaptando el metabolismo de la gestante a los requerimientos energéticos y nutricionales fetales. En primer lugar, aumenta la resistencia materna a la insulina, asegurando una mayor disponibilidad de glucosa para el feto. Para contrarrestar y evitar situaciones de hiperglucemia materna, la hCS induce un aumento de la secreción de insulina a nivel de las células β pancreáticas. Además, estimula la lipólisis de la gestante con el consiguiente aumento de los niveles de ácidos grasos libres como fuente alterna-

Diabetes gestacional (DG)

Se denomina así a la diabetes inducida por el embarazo, debida a cambios fisiológicos exagerados en el metabolismo de la glucosa en algunas gestantes. En el momento que el lactógeno placentario determina una disminución de la sensibilidad a la insulina. Algunas mujeres que previamente tenían cierta resistencia no son capaces de compensar esta acción incrementando la secreción de insulina por las células β pancreáticas, desencadenándose así un estado de hiperglucemia.

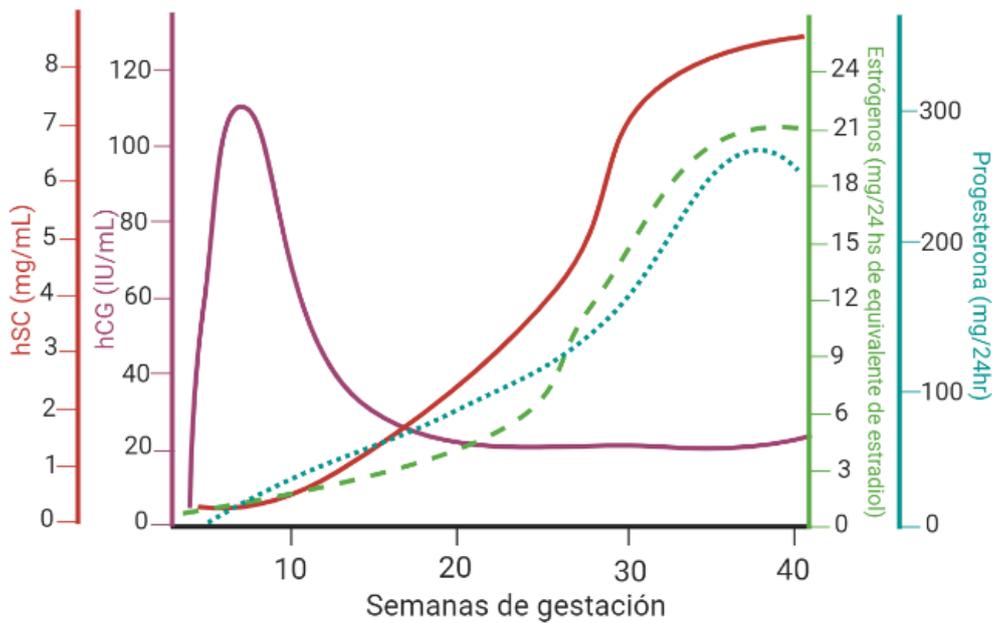
Una de las consecuencias más conocidas es la macrosomía fetal debido al aumento compensatorio de los niveles de insulina fetal, la cual ejerce efectos anabólicos estimulando el crecimiento de los tejidos fetales.

La DG es una condición muy frecuente en la obstetricia, por lo que se recomienda hacer una detección precoz a partir de una prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 24-28 semanas en aquellas mujeres sin diagnóstico de diabetes previo al embarazo.

tiva de energía para los requerimientos metabólicos de la mujer durante la gestación. Por último, de forma similar a la GH pero con una actividad biológica más débil, promueve la síntesis y depósito de proteínas en los tejidos fetales.

También se ha descrito a la hSC como un potente factor angiogénico, que podría estar involucrado en la formación de las vasculatura placentaria y fetal.

Figura 15.5. Cambios en las concentraciones de las hormonas placentarias



Niveles de concentración de Somatotrofina Coriónica Humana (hSC), Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG), estrógenos y progesterona en función del tiempo transcurrido de embarazo en semanas de gestación.

Estrógenos

Durante las primeras 7 semanas, la secreción de estrógenos se encuentra a cargo del cuerpo lúteo mantenido gracias a la hCG, pero a partir de la octava semana de embarazo la mitad de los niveles de estrógenos son producidos por las células del sincitiotroblasto de la placenta. Las concentraciones de esta hormona incrementan progresivamente durante todo el embarazo, alcanzando hasta 30 veces su concentración normal al término. Este estado hiperestrogénico finaliza luego del alumbramiento. Los estrógenos producidos por la placenta son el **estriol, estradiol y estrona**.

A diferencia de la producción de estrógenos ováricos, la placenta no tiene la capacidad de sintetizarlos *de novo*, sino que lo hace a partir de precursores androgénicos aportados tanto por la glándula suprarrenal de la gestante como por la glándula suprarrenal fetal. Esta última es la fuente más importante de deshidroepiandrosterona (DHEA), principal precursor de estrógenos placentarios en el embarazo, siendo el tamaño de estas glándulas tan grandes como la del adulto para el final de la gestación.

Como estudiaron en el *capítulo de fisiología del sistema sexual femenino* los estrógenos cumplen una función proliferativa sobre los órganos sexuales. Durante el embarazo, también

promueven la proliferación e hipertrofia de tejidos, siendo los responsables del aumento del tamaño uterino y genitales. También estimulan el crecimiento del tejido mamario, principalmente la proliferación ductal glandular (*ver sección Lactancia*). Asimismo, cumplen un rol primordial para el desarrollo del parto particularmente involucradas en:- la inducción de la relajación de los ligamentos pélvicos de la gestante, -el aumento de la laxitud de las articulaciones sacroilíacas y sínfisis pubiana, facilitando el paso del feto por el canal del parto; - el aumento de la sensibilidad a la oxitocina y estimulación de la formación de uniones hendidura entre las células del miometrio favoreciendo la actividad contráctil hacia finales del embarazo (*ver sección Parto*).

Progesterona

Al igual que los estrógenos, a partir de la octava semana la placenta es la responsable de la secreción de progestágenos. Previo a este tiempo, si se produjese la involución del cuerpo lúteo, desencadenaría un aborto espontáneo salvo que se administre progesterona exógena.

El principal progestágeno producido por la placenta es la **5 α -dihidroprogesterona**. Para la síntesis de ésta se requiere de colesterol el cual no puede ser producido por la placenta por carencia de las enzimas necesarias, por lo que se necesita del aporte de colesterol de la gestante para la producción de progesterona placentaria.

Como se expuso anteriormente, esta hormona es sumamente importante para la progresión normal del embarazo en todas sus etapas.

Durante el ciclo ovárico estudiaron que la progesterona predomina en la fase secretora, promoviendo la decidualización de las células endometriales. Esto favorece la implantación y la nutrición del embrión durante las primeras semanas. Previo al anidamiento, también estimula las secreciones de las trompas de Falopio y uterinas, proporcionando los nutrientes necesarios para el desarrollo normal del cigoto hasta que se produzca la implantación.

Una vez desarrollado el embarazo la progesterona promueve su mantenimiento a partir de su efecto relajante del músculo liso uterino evitando las contracciones tempranas que pudiesen ocasionar un aborto espontáneo o un parto pretérmino. Asimismo, junto con los estrógenos, la progesterona promueve el desarrollo mamario, e inhiben la secreción de leche durante el embarazo. Ambas funciones serán retomadas cuando hablemos de la fisiología del parto y la lactancia.

Otras

Además de las ya nombradas, la placenta tiene la capacidad de sintetizar muchas otras sustancias, algunas relacionadas con las hormonas hipotalámicas e hipofisarias. Ejemplos de ellas son: análogos de hormonas liberadoras hipotalámicas, adenocorticotrofina (ACTH) placentaria, variante de la hormona de crecimiento humano (hGH-V), relaxina, proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH-RP), leptina, neuropéptido Y.

Si bien, no se conoce con certeza la acción fisiológica que cumplen muchas de ellas, es importante conocerlas y destacar la importancia de la placenta como órgano endócrino transitorio.

Adaptaciones fisiológicas de la gestante durante el embarazo

Durante el embarazo, la persona gestante experimenta una serie de cambios adaptativos que le permiten alojar y cubrir las demandas metabólicas tanto del feto como las suyas. Algunos de ellos ya los hemos mencionado previamente, como el aumento del tamaño uterino, de los órganos sexuales femeninos y mamas en respuesta a los altos niveles de estrógeno.

En la mujer no embarazada, el útero pesa unos 50 gramos con una cavidad que puede albergar un volumen de 10 ml. Al término, este órgano llega a pesar 1100 gramos y alberga en promedio unos 5 litros. El flujo sanguíneo uterino-placentario alcanza a unos 625 ml/min cerca de las 36 semanas. Las mamas doblan su tamaño, las areolas y pezones se pigmentan; el epitelio de las paredes vaginales se engrosa, se relaja el tejido conectivo y se hipertrofia la capa muscular lisa preparándose para el parto.

Estos cambios a nivel de los órganos sexuales femeninos vienen acompañados de adaptaciones sistémicas a nivel cardiovascular, respiratorio, renal, endócrino y hasta inmunológicos. En esta sección, describiremos dichos cambios, integrándolo con varios conceptos que fueron adquiriendo a lo largo de este libro.

Adaptaciones metabólicas durante el embarazo

Uno de los cambios más evidenciables del embarazo es el aumento de los requerimientos metabólicos junto con la ganancia de peso.

Hacia final del embarazo la tasa metabólica basal es un 20 % mayor respecto a la mujer no embarazada. Esto se acompaña por mayores requerimientos energéticos como también de micronutrientes esenciales como vitaminas, calcio, hierro, fosfatos. Si bien el mayor crecimiento fetal ocurre en el tercer trimestre, la embarazada aumenta la absorción de éstos micronutrientes a partir de etapas tempranas de la gestación. De esta manera puede almacenarlos y utilizarlos cuando las necesidades metabólicas lo demanden.

Durante la gestación se necesitarán unos 30 gr/día adicionales de proteínas para la formación de los tejidos fetales, placenta, el desarrollo glandular mamario, formación de células sanguíneas, entre otras. Además, se requerirán unos 800 mg/día de hierro para la síntesis de la hemoglobina y hematíes. La médula ósea, a su vez, necesita tener disponible suficiente ácido fólico para la formación de células sanguíneas. Estos últimos, hierro y ácido fólico, suelen suplementarse en las gestantes. En el caso del folato, es recomendable administrarlo antes de que se produzca la fecundación (idealmente durante el planeamiento del embarazo), ya que es esencial para el cierre del tubo neural que ocurre alrededor del día 28 en el desarrollo embrionario.

Otras vitaminas importantes son la vitamina D, para favorecer la absorción de calcio a nivel intestinal, y a finales del embarazo, la vitamina K, para evitar trastornos hemorrágicos en el momento del parto.

En el apartado anterior, ya se han mencionado las adaptaciones metabólicas mediadas por la hSC.

La ganancia de peso ponderal de la embarazada es en promedio unos 12,5 kg hacia final de la gestación. Esta se debe a cuatro factores:

- Crecimiento del feto y membranas ovulares. El feto en un embarazo a término pesa alrededor de 3500 gr, sumado a unos 1800 gr de la placenta, líquido amniótico y membranas fetales.
- Crecimiento de útero y mamas. Como dijimos anteriormente, el útero llega a pesar 1100 gramos, mientras que las mamas pueden aumentar unos 900 gr.
- Expansión del líquido extracelular. Gran parte del aumento ponderal se debe a la retención hídrica a nivel extracelular y un aumento de la volemia. La cantidad de agua retenida en un embarazo a término es de 6500 ml aproximadamente, pudiendo aumentar alrededor de 3000 gramos el peso de la gestante. En la siguiente sección se detallará la distribución y los mecanismos implicados.
- Aumento de las reservas. Este componente es el más variable, se debe principalmente al depósito de grasa en la gestante.

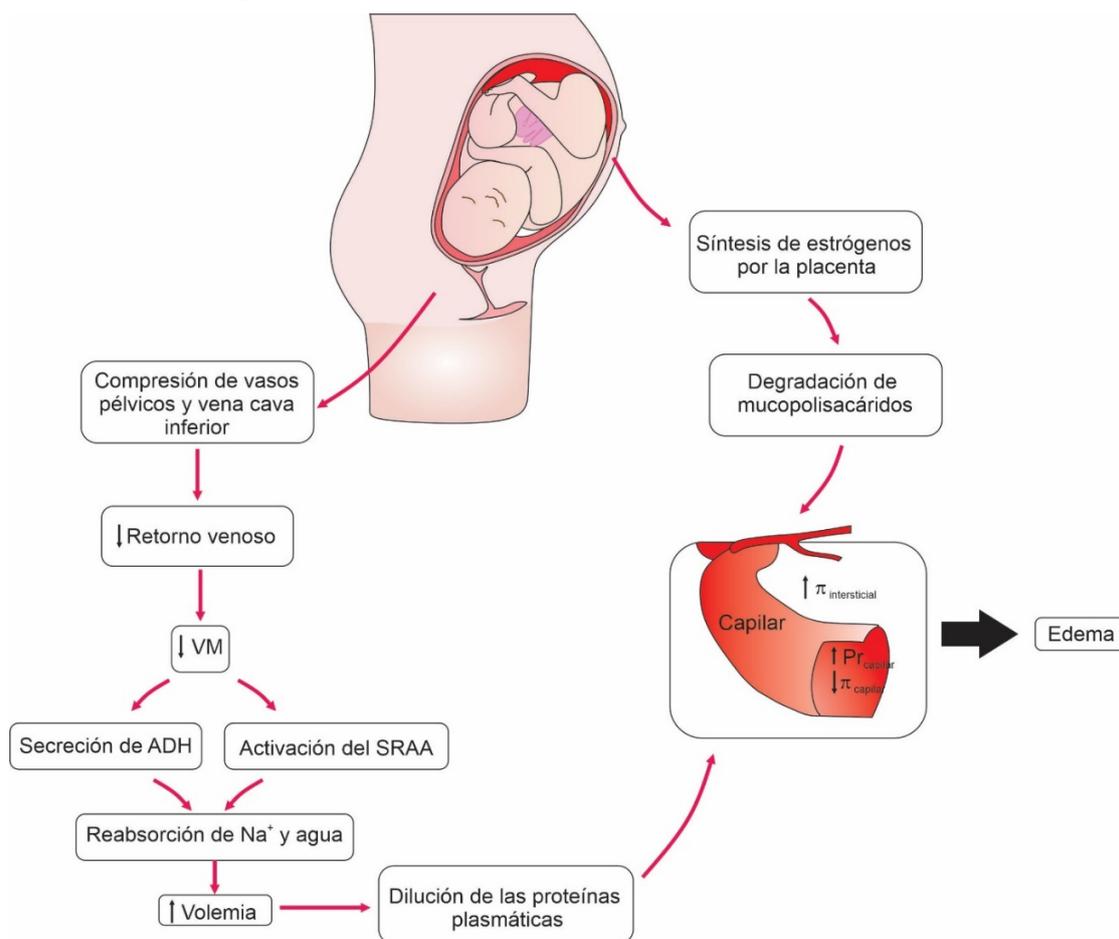
Metabolismo hidroelectrolítico durante el embarazo

En el embarazo, se produce una retención hídrica generalizada alcanzando unos 6500 ml de agua en el embarazo a término. Estos se distribuyen entre el feto y los tejidos ovulares (3,2 litros), tejidos nuevos de útero y mama (0,8 litros), líquido intravascular (1 litro) e intersticial (1,5 litros). La acumulación de líquido en el espacio intersticial se manifiesta como edemas, muy frecuentes de ver en el embarazo principalmente a nivel de miembros inferiores.

Este cambio en el metabolismo hidroelectrolítico se debe a varios factores locales y sistémicos representados en la **Figura 15.6**:

- El útero genera una compresión en los vasos pelvianos, como también a nivel abdominal, determinando una rotación hepática que comprime la vena cava inferior. Esto dificulta el retorno venoso, aumenta la presión hidrostática a nivel de los capilares y favorece la extravasación de líquido al intersticio en miembros inferiores. Esta situación se ve exacerbada en posición de pie, que determina un aumento del estancamiento de líquido en las venas, una caída del retorno venoso y una disminución del volumen minuto, activando mecanismos hormonales compensatorios que favorecen a una mayor retención hídrica.
- La disminución del volumen efectivo lleva a la activación de mecanismos hormonales tales como el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y el de la hormona antidiurética (ADH). El primero favorece la retención principalmente de Na^+ y agua, y el segundo solo de agua llevando a una disminución de la osmolaridad plasmática.
- La dilución de los componentes plasmáticos puede producir una leve hipoproteinemia, con disminución de la presión coloidosmótica capilar, que favorece la salida de líquido hacia el intersticio.
- Los estrógenos producen un remodelado de la matriz extracelular que admite grandes cantidades de agua y electrolitos, favoreciendo la acumulación de líquido en el espacio intersticial y la formación de edemas.

Figura 15.6. Alteraciones hidroelectrolíticas en el embarazo



Hacia la izquierda: efecto mecánico de la compresión venosa por el útero (que aumenta Pr y disminuye π_{capilar}); hacia la derecha: efecto hormonal (que aumenta $\pi_{\text{intersticial}}$). Ambos explican en parte la propensión a edema. π : presión coloidsmótica; Pr : presión hidrostática.

Cambios hematológicos durante el embarazo

El volumen sanguíneo de la gestante hacia finales del embarazo es hasta un 45 % mayor. Este aumento se realiza a expensas de la expansión del líquido intravascular, como estudiamos en el apartado anterior, y de un aumento del número de células circulantes. Este incremento de la volemia es muy importante y tiene varias funciones fisiológicas. En primer lugar, cumple con las demandas aumentadas de un útero grávido aumentado de tamaño con un sistema vascular hipertrofiado, siendo la circulación útero placentaria la única vía de llegada de nutrientes y gases como también de eliminación de desechos del feto en desarrollo. Por otra parte, es un mecanismo compensatorio y protector ante un retorno venoso disminuido por la compresión de venas de gran calibre a nivel pélvico y abdominal. Por último, y no menos importante, el aumento de la volemia protege a la gestante de las pérdidas sanguíneas que se producen en el momento del parto y ante una eventual hemorragia.

Estos cambios se ven reflejados en parámetros del hemograma, principalmente con una concentración de hemoglobina normalmente menor (hasta 11gr/dl) y un hematocrito disminuido. Si recuerdan lo visto en el *capítulo 8*, ambos parámetros denotan una concentración por lo

que dependen no solo de la cantidad de hemoglobina o hematíes, sino también del volumen plasmático. En la gestación, a pesar de que existe un aumento importante de la masa eritrocitaria, es mayor el aumento del volumen plasmático, produciéndose una hemodilución conocida como *anemia fisiológica del embarazo*.

A diferencia de los glóbulos rojos, los glóbulos blancos experimentan un aumento de la concentración, pudiéndose observar leucocitosis de hasta 15.000 células/mm³ con predominio de neutrófilos. No se conoce bien el origen de esta, pero puede deberse a neutrófilos marginados devueltos a la circulación activa.

Otro cambio notorio, es la disminución de la concentración de proteínas séricas totales y un cambio en la relación albúmina/globulinas. Normalmente la concentración de albúmina es mayor que la fracción de globulinas, durante el embarazo esta relación puede igualarse o bien invertirse. Además, existe un aumento progresivo de la concentración de fibrinógeno debido a una disminución de su degradación o fibrinólisis, determinando un estado procoagulante. Estos cambios permiten asegurar un control hemostático en el momento del parto.

Tanto el aumento de la concentración de fibrinógeno como de globulinas, sumados a la hemodilución, elevan los valores de eritrosedimentación normal en la embarazada alcanzando valores de caída de eritrocitos de hasta 45 mm en una hora.

Sistema inmunológico

El sistema inmunológico tiene la capacidad de distinguir lo propio de lo no propio, por lo tanto ¿Cómo es que el feto, que tiene una dotación genética nueva y distinta a la de sus progenitores, no es rechazado por el organismo gestante?

Durante el embarazo, se producen muchos cambios complejos en el sistema inmunitario de la gestante que permiten la viabilidad del embarazo, es decir, se produce un estado de “tolerancia inmunológica”. Aún muchos de estos procesos no se conocen en detalle, pero a continuación explicaremos los fenómenos descriptos más importantes.

Como estudiaron previamente en el *Capítulo 7*, todas las células nucleadas del cuerpo poseen una molécula identificadora (algo así como un “D.N.I molecular”) que las distinguen como parte de ese organismo: el complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I (MCH I). Las células del trofoblasto, estratégicamente, expresan un tipo de MCH que es indistinto entre organismos: MCH “no clásico” o tipo Ib. Si esta molécula es reconocida por células del sistema inmune, como los linfocitos NK, interacciona con éstas y termina inhibiendo la actividad celular y suprimiendo la respuesta inmunitaria.

Otro cambio importante se presenta a nivel de los linfocitos CD4⁺ o adyuvantes. Si recuerdan, estos ayudan a otras células del sistema inmune a diferenciarse y proliferar a partir de la secreción de múltiples citocinas. Una subpoblación de linfocitos CD4⁺ (Th1) secretan citocinas que ayudan específicamente a los CD8⁺ en sus respuestas citotóxicas; mientras que otra subpoblación (Th2) ayuda específicamente a los linfocitos B en la producción de anticuerpos. Durante el embarazo, hay un cambio en estas subpoblaciones: se suprime la ayuda a los linfocitos citotóxicos, desplazándose esa ayuda hacia los linfocitos B (LB) predominando la inmunidad

humoral o mediada por anticuerpos. Esto no solo es importante para proteger al feto del rechazo inmunitario, si no también, eleva las concentraciones séricas de inmunoglobulinas que dan inmunidad pasiva al feto ya sea atravesando la placenta (IgG) o bien llegan al bebé a través de la lactancia (IgA).

Adaptaciones del sistema cardiovascular durante el embarazo

En concordancia con el aumento del volumen sanguíneo, el volumen minuto cardíaco se incrementa un 45% en el embarazo a término. Este aumento es proporcionalmente mayor en el primer trimestre, comparado con el resto del embarazo, y se debe tanto a un mayor volumen sistólico como al aumento de la frecuencia cardíaca (incremento de unos 10 latidos/minuto).

Además, el flujo sanguíneo sufre una redistribución, con una perfusión uterina que pasa del 1% al 15%. Otros órganos que reciben un mayor flujo tisular durante la gestación son el riñón, las mamas y la piel.

A pesar del aumento de la volemia y el volumen minuto, la presión arterial media disminuye durante el embarazo (principalmente a expensas de la presión arterial diastólica). Esto se debe a la caída de la resistencia vascular periférica consecuente con los efectos vasodilatadores de la progesterona y el estrógeno. Asimismo, la disminución del hematocrito se relaciona con una menor viscosidad sanguínea, contribuyendo a este estado hiperdinámico del embarazo.

Estos cambios hemodinámicos se ven influenciados por la postura de la gestante. En posición de decúbito lateral el gasto cardíaco es sustancialmente mayor que en posición de decúbito supino o de pie, donde el retorno venoso se ve deteriorado y, por ende, el volumen minuto.

Sistema respiratorio

Durante el embarazo se ponen en marcha una serie de adaptaciones tanto mecánicas como hormonales que determinan un aumento de la ventilación alveolar destinadas a compensar el incremento de consumo de O₂ y la eliminación de CO₂ producto del metabolismo.

Debido a cambios anatómicos y a los efectos relajantes de la progesterona, el diafragma se eleva unos 4 cm en la gestación. Esto ocasiona una disminución tanto del volumen residual pulmonar (VR) como del volumen de reserva espiratorio (VRE), determinando una reducción de un 20-30% de la capacidad de reserva funcional pulmonar (CRF). Sin embargo, el volumen minuto respiratorio aumenta a expensas de un mayor volumen corriente, con escaso o nulo incremento de la frecuencia respiratoria.

Además, la progesterona tiene un efecto directo sobre los centros respiratorios bulbares ocasionando una disminución del umbral respiratorio y un aumento de la sensibilidad de éstos al CO₂. Esto genera una hiperventilación manifestada por una pCO₂ arterial disminuida, alcanzando valores de 32 mmHg, y una alcalosis respiratoria leve, compensada por una moderada

disminución del HCO_3^- plasmático. Paradójicamente, esto genera en la embarazada una conscientización de la necesidad de respirar, conocida como “pseudodisnea”.

El incremento del consumo de oxígeno es de un 20%, pero dado los mecanismos compensadores descriptos sumados a la mayor capacidad de transporte de oxígeno y al aumento del gasto cardíaco, la demanda es sustancialmente menor a la oferta, que asciende a un 65%.

Sistema urinario durante el embarazo

Como mencionamos anteriormente, el riñón es uno de los órganos que recibe un mayor flujo sanguíneo durante el embarazo, siendo el flujo sanguíneo renal hasta un 40% mayor comparado con su estado basal. Esto se debe a una importante vasodilatación renal y caída de la resistencia arteriolar aferente y eferente, mediado por la progesterona y la secreción ovárica de relaxina.

Consecuentemente, se incrementa la tasa de filtrado glomerular, efecto que persiste durante todo el periodo gestacional. Esta también se ve influenciada por la hemodilución y disminución de la presión coloidosmótica a nivel glomerular.

Estos cambios se manifiestan en la persona gestante con un aumento de la frecuencia urinaria y nicturia, que se caracteriza por la inversión del patrón urinario aumentando la micción por las noches.

Sistema endócrino

Además de los cambios ocasionados por la secreción hormonal placentaria, casi todas las glándulas endócrinas del organismo de la gestante aumentan su trofismo y efectos:

La **hipófisis** aumenta al menos un 50% su tamaño, principalmente por estímulo estrogénico sobre las células lactotropas. Se estimula la secreción de tirotrófina (TSH), adenocorticotrofina (ACTH) y prolactina (PRL). Los estrógenos y progesterona placentarios actúan mediante retroalimentación negativa, e inhiben la secreción de gonadotrofinas (LH y FSH). En el apartado de lactancia se detallará sobre la función de la prolactina, pero es importante conocer que sus concentraciones son elevadas durante todo el transcurso del embarazo estimulando la proliferación epitelial de la glándula mamaria.

La glándula **tiroides** también experimenta una importante hiperplasia, principalmente por el efecto estimulador de la hCG. A su vez aumenta la producción de hormonas tiroideas en un 40 a 100% para satisfacer las demandas metabólicas de la gestante y del feto. La exposición temprana del feto a hormonas tiroideas es sumamente importante para el desarrollo neurológico adecuado.

En el caso de la **corteza suprarrenal**, se presenta un aumento de la secreción de glucocorticoides durante todo el embarazo. Estos son importantes para la regulación del metabolismo de glúcidos, como también, para la movilización de aminoácidos que serán utilizados por el feto en el desarrollo tisular. Además, tal como vimos en las alteraciones del metabolismo hidroelectrolítica, hay activación del sistema renina angiotensina aldosterona, que provoca un incremento en la secreción de esta última por la capa glomerular.

Por último, los requerimientos cálcicos para el desarrollo óseo fetal aumentan mucho durante la gestación. Para mejorar la biodisponibilidad de este ion es necesario incrementar la resorción ósea, la absorción intestinal y la reabsorción renal, efectos mediados por la hormona paratiroidea y la vitamina D. La secreción de estas hormonas se intensifica durante el embarazo y más aún luego del parto, en el periodo de lactancia.

Parto y lactancia, mecanismos de regulación endócrina

Parto

El parto es el proceso donde se expulsa el feto y membranas ovulares hacia finales de la gestación, dando lugar al nacimiento. Normalmente ocurre entre las 38 y 40 semanas de la gestación, cuando los órganos y sistemas fetales poseen la maduración suficiente para funcionar fuera del útero.

Es un proceso complejo e integral donde estímulos hormonales y mecánicos interaccionan generando un aumento progresivo de la excitabilidad y contractilidad del miometrio, junto con el reblandecimiento y dilatación del cuello uterino.

Factores hormonales

Relación estrógenos: progesterona

Como vimos anteriormente, estas hormonas tienen efectos opuestos sobre el músculo liso uterino. La progesterona induce la relajación del miometrio e inhibe las contracciones uterinas. Los estrógenos aumentan la sensibilidad de las células miometriales a la oxitocina, aumentando la expresión de receptores para esta hormona, favorece la formación de uniones de hendidura entre los miocitos, y estimula la formación de prostaglandinas por las membranas fetales. También induce la expresión de enzimas proteolíticas que degradan la matriz extracelular y promueven el reblandecimiento del cuello uterino.

Si bien la secreción de ambas hormonas es alta y progresiva durante todo el embarazo, existe un predominio del efecto inhibitorio de la progesterona sobre la actividad contráctil evitando la expulsión fetal del útero. Sin embargo, hacia fines del embarazo los niveles de progesterona comienzan a mantenerse constantes mientras que la secreción de estrógenos sigue ascendiendo. Además, se produce una desensibilización de las células uterinas hacia la progesterona. Esto quita el efecto inhibitorio de la expresión de receptores estrogénicos, aumentando la sensibilidad de las células miometriales a estos últimos.

Oxitocina

Hormona sintetizada por los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo y liberada a la circulación por la neurohipófisis. Actúa a través de receptores de oxitocina (OTR)

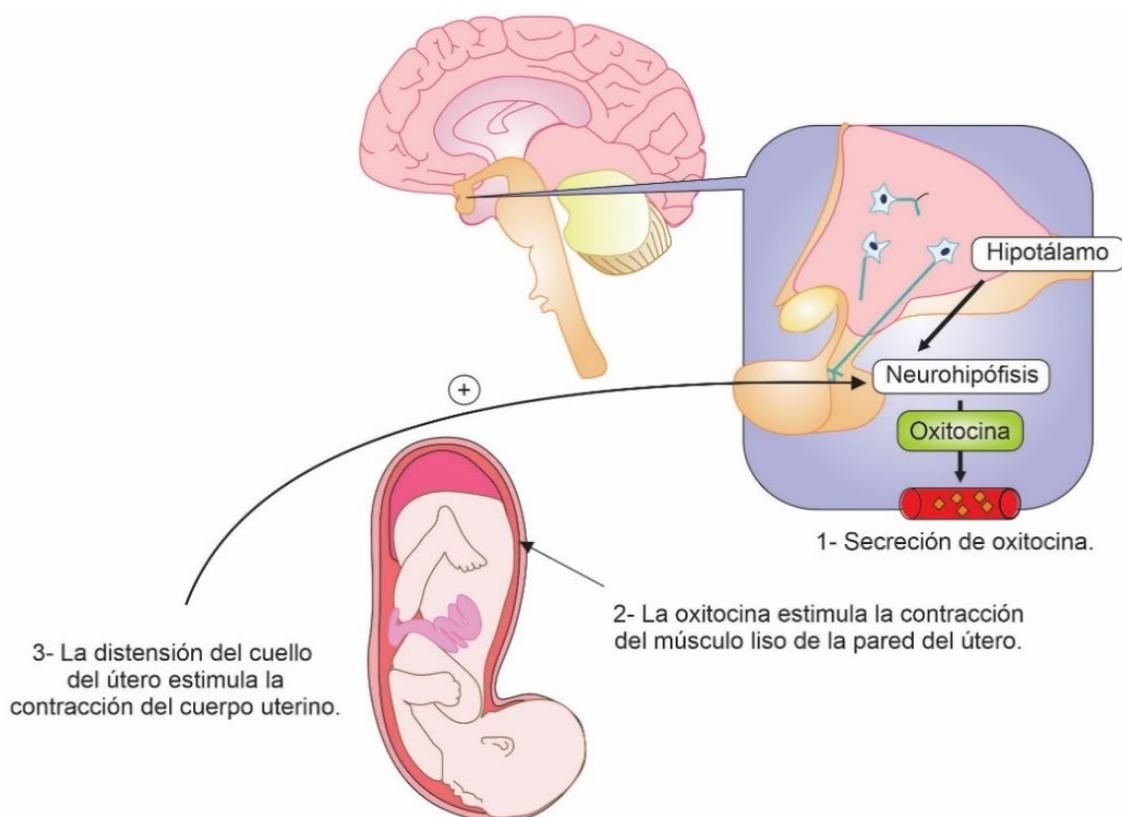
acoplados a proteína G_q , induciendo un aumento de la concentración de Ca^{+2} intracelular y la contracción del músculo liso uterino. Además, estimula la síntesis de prostaglandinas por la placenta y membranas ovulares.

Antes de la semana 20 el útero es completamente insensible a esta hormona, pero a medida que avanza el embarazo, los estrógenos aumentan su concentración e incrementan progresivamente el número de OTR en el miometrio.

A su vez, las concentraciones de oxitocina aumentan hacia la semana 40 y ascienden significativamente durante el trabajo de parto. A medida que se incrementan las contracciones uterinas, se empuja al feto hacia el canal de parto hasta que el cuello se distiende y logre avanzar por en canal de parto. Esto provoca una dilatación progresiva del cuello uterino que retroalimenta positivamente la secreción de oxitocina, lo que se conoce como *reflejo de Ferguson*, principal estímulo de la liberación de oxitocina (**Figura 15.7**).

Las contracciones generadas por la oxitocina son también importantes luego de la expulsión del feto, ya que ayudan a contraer a los vasos uterinos evitando la hemorragia.

Figura 15.7. Reflejo de Ferguson.



Secreción de oxitocina regulada principalmente por un bucle de retroalimentación positiva. La dilatación del cuello uterino envía señales a la neurohipófisis que determinan el aumento de la concentración de oxitocina responsable de las contracciones enérgicas de músculo liso uterino.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas, PGF_2 Y PGE_2 , son liberadas por el útero, placenta y membranas ovulares actuando de forma paracrina en las células miometriales.

Actúan aumentando la contracción miométrial, potencian la formación de uniones de hendidura en las células musculares lisas e inducen el reblandecimiento del cuello uterino. Estas acciones son fundamentales para el inicio del trabajo de parto. A diferencia de la oxitocina, estas pueden desencadenarlo en cualquier etapa del embarazo.

Factores mecánicos

Involucra la distensión del músculo liso uterino que favorece la contractilidad, y principalmente, la distensión e irritación del cuello uterino que retroalimenta la secreción de oxitocina.

Lactancia

Las mamas sufren importantes transformaciones durante el embarazo que le permiten la secreción de leche posterior al nacimiento. Estas aumentan considerablemente su tamaño a expensas del mayor desarrollo del tejido glandular. La unidad funcional secretora de este tejido son los alvéolos, los cuales se agrupan formando lobulillos. Estos drenan su secreción a un sistema de conductos que terminan en la formación de los conductos galactóforos. Los alvéolos se encuentran rodeados de células de tipo mioepitelial y de tejido adiposo.

Durante el periodo gestacional, tanto el **estrógeno** como la **progesterona** actúan de forma sinérgica para el desarrollo mamario. El estrógeno estimula la proliferación de alvéolos, pero principalmente del sistema ductal mamario. La progesterona promueve el crecimiento de los lobulillos y la aparición de características secretoras en las células alveolares. La caída de los niveles de concentración de estas hormonas luego de la expulsión placentaria es determinante para el inicio de la lactancia, ya que ambas ejercen un efecto inhibitorio sobre la acción de la prolactina en la producción de leche por las mamas.

La **prolactina (PRL)** es una hormona peptídica secretada por las células lactotropas de la hipófisis anterior. Esta actúa a través de receptores tirosin-cinasa, y promueve el crecimiento mamario, el inicio de la secreción láctea y el mantenimiento de su producción durante la lactancia.

A diferencia de otras hormonas hipofisarias, la PRL no tiene un factor liberador propio, sino que su principal regulación es a través de la dopamina, también llamada factor inhibitorio de PRL (FIP). Este neurotransmisor es liberado por las

La lactancia inhibe la ovulación, ¿mito o realidad?

La succión del pezón por el bebé estimula la liberación de prolactina e inhibe la liberación de GnRH por el hipotálamo. Los niveles bajos de gonadotropinas, tal como vieron en el *Capítulo 19*, no permiten que se produzca el desarrollo folicular y la posterior ovulación.

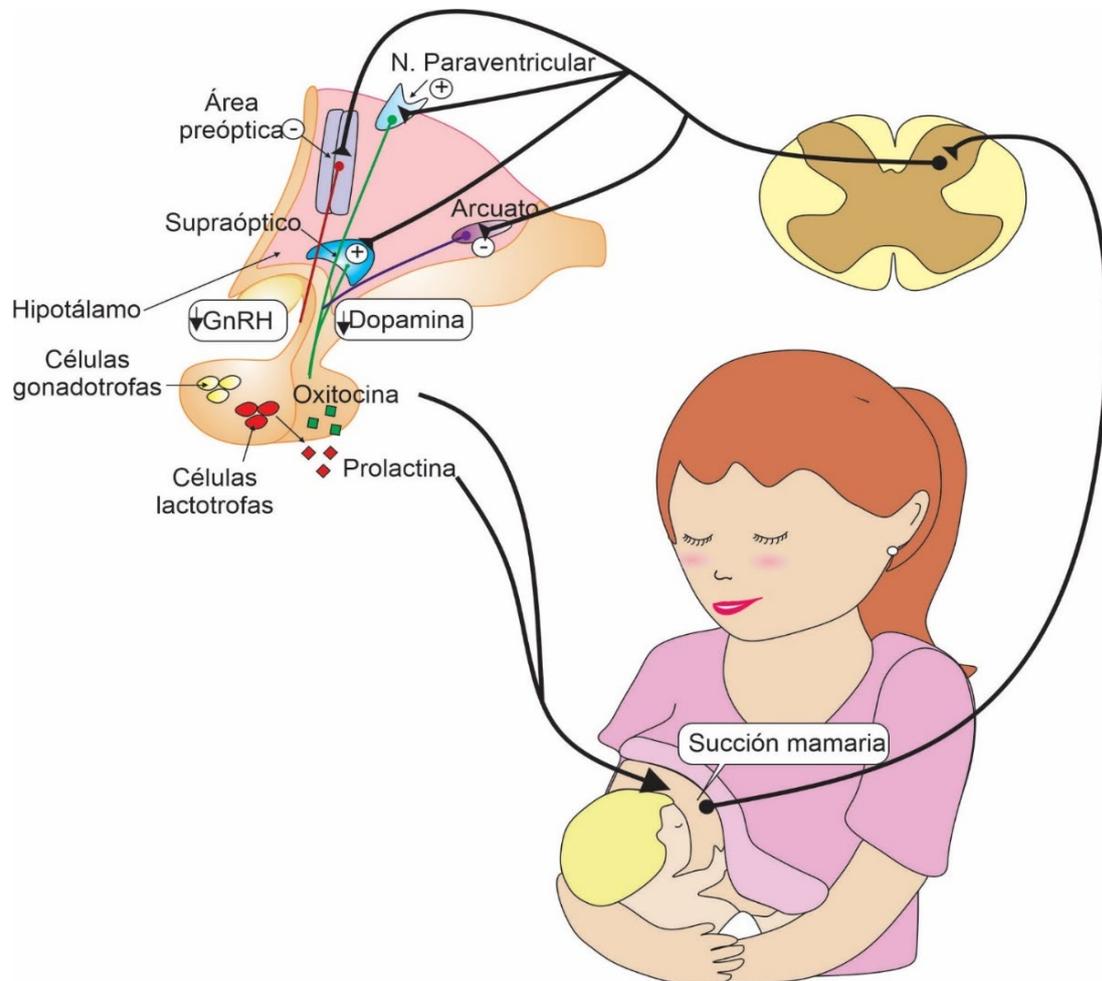
Durante la lactancia, la ovulación y los ciclos menstruales se retardan en promedio unas 8-10 semanas postparto, esto se debe al efecto de retroalimentación negativa por la PRL y el estímulo de succión. Por lo que, es verdad que la lactancia puede inhibir la ovulación, pero existe mucha variabilidad en este efecto por lo que no se debe confiar en la lactancia como método anticonceptivo en el posparto.

neuronas hipotalámicas del núcleo arcuato y actúa inhibiendo la síntesis y secreción de PRL por las células lactotropas.

Los niveles de PRL aumentan progresivamente durante el embarazo, y se mantienen elevados durante las primeras 3 semanas de puerperio para luego caer a niveles basales. En cada toma de leche, los niveles de PRL aumentan 10-20 veces su valor manteniéndose elevados por 1 hora. Estos picos secretorios son inducidos por señales neurogénicas inducidas por la succión del bebé que inhiben la producción de dopamina por el hipotálamo, y por ende, estimulan la secreción de PRL y de leche por las glándulas mamarias.

La **oxitocina** también participa en este proceso, produciendo la contracción de las células mioepiteliales y los conductos galactóforos, produciendo la expulsión de leche. También tiene una regulación a través de un reflejo nervioso desencadenado por la succión del pezón, conocido como **reflejo de bajada de la leche**.

Figura 15.8. Reflejo de succión



La succión de la mama envía señales neurogénicas que estimulan la liberación de oxitocina a través del núcleo paraventricular y supraóptico hipotalámicos. A su vez, a través de señales inhibitorias, se disminuye la liberación GnRh por el área preóptica y de dopamina por el núcleo arcuato incrementando la secreción de PRL por las células lactotropas.

El estudiante puede encontrar una explicación audiovisual sobre el tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128720>, realizado por *Félix Zabaleta*, quien fuera docente de la Cátedra de Fisiología.

Referencias

- Boron, W y Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elseiver.
- Cunningham, G et al. (2019) *Williams. Obstetricia*. España: McGraw-Hill.
- Guyton, AC y Hall, JE. (2016). *Fisiología Médica*. España: Elseiver.
- Schwarcz R, Fescina R, Duverges, C. (2014) *Obstetricia*. Argentina: El Ateneo.

CAPÍTULO 22

Regulación del equilibrio hidrosalino y ácido base

Eric Emiliano Crocci y Julieta Anabela Vico

Equilibrio hidrosalino

Agua corporal y su distribución

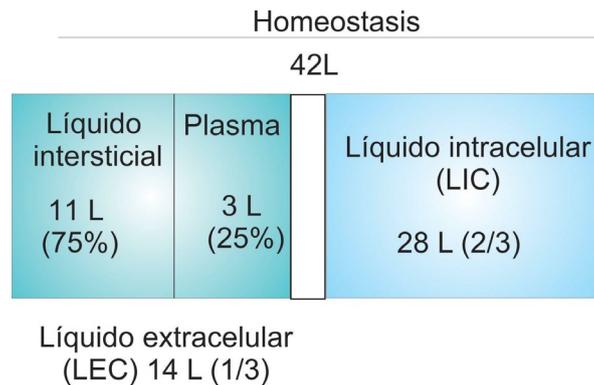
El agua es el componente mayoritario de nuestro organismo, alcanzando aproximadamente el 60% del peso corporal. Si consideramos un individuo de 70 Kg como sujeto promedio, representaría unos 42 litros de agua corporal. Como es de suponer, esta proporción no es la misma para todos los individuos, y varía según sexo, edad y características corporales, llegando así los recién nacidos a tener alrededor de un 70% de agua, mientras que para los adultos mayores la proporción ronda en el 50%. De la misma manera, el porcentaje puede variar entre hombres y mujeres, siendo algo menor el valor en el sexo femenino, dado el mayor contenido de tejido adiposo que se supone en promedio. Así, podemos deducir que a mayor cantidad de tejido adiposo que una persona tenga, menor será la cantidad de agua corporal.

Como la mayoría de los parámetros fisiológicos, nuestra cantidad de agua corporal se halla sometida a un balance entre los ingresos y los egresos para mantenerse en valores relativamente estables. Los ingresos están representados por el agua que ingerimos desde la dieta y por la producción celular de agua en distintas reacciones del metabolismo. Los egresos del organismo serán por vía renal, con la orina; por vía digestiva, con la materia fecal; por la piel, a través del sudor; y por diferentes órganos que constituyen lo que llamamos pérdida insensible de agua, como son la difusión de agua a través de la piel, las lágrimas y el agua que perdemos por exhalación a través del sistema respiratorio.

Ahora bien, ¿Dónde es que almacenamos tanta cantidad de agua? El agua es el principal componente del citosol, en la cual se disuelven los solutos y se encuentran organelas. Aproximadamente dos tercios del agua corporal total se encuentra dentro de las células, lo que daremos a llamar líquido intracelular (LIC). El tercio restante, claramente, estará por fuera de las células y es por eso que recibe el nombre de líquido extracelular (LEC). Así el agua es el principal componente del medio interno, entendido éste como aquel líquido que baña las células. Este tercio de agua corporal se ubica en dos grandes espacios: 75% forma el líquido intersti-

cial, un líquido que rodea las células en cada tejido; y el 25% restante será el líquido que se encuentra dentro de los vasos sanguíneos, es decir, el plasma. Vale aclarar que un pequeño porcentaje del agua corporal se encuentra en secreciones o líquidos transcelulares como el líquido pleural, pericárdico, peritoneal, cefalorraquídeo y articular. Estas pequeñas cantidades de líquidos hacen que la proporción representada en la imagen no se corresponda con volúmenes exactos (**Figura 16.1**).

Figura 16.1. *Distribución del agua corporal total*



Se esquematizan los compartimentos acuosos del organismo.

Como recordarán, estos líquidos no son solo agua, sino que al igual que el citosol tienen diversos componentes disueltos: iones, pequeñas moléculas, gases, etc. Dado que el plasma y el líquido intersticial se hallan separados por las paredes de los capilares, su composición es prácticamente igual, ya que todos estos pequeños componentes disueltos en el agua pueden atravesar las paredes vasculares. Sin embargo, no pasa lo mismo con las proteínas plasmáticas, las cuales debido a su mayor tamaño no podrán salir del compartimiento vascular y determinarán la principal diferencia entre el plasma y el líquido intersticial. En base a esto es que enunciamos que el líquido intersticial es un ultrafiltrado del plasma, ya que carece de proteínas plasmáticas, analogía válida a lo que pasa en el glomérulo a nivel de las nefronas. El hecho de que estos líquidos se encuentran en un constante intercambio dinámico resulta clave para la viabilidad celular, ya que de esta forma continuamente llegarán a través de la sangre, pasando por el líquido intersticial, los nutrientes, oxígeno, mensajes y todo aquello que deba llegar a las células. En sentido contrario, cada vez que las células eliminan algún producto de desecho, no se acumulará en el líquido intersticial, sino que pasará a la sangre y por la circulación llegará al órgano encargado de eliminarlo del organismo, como puede ser el hígado, los riñones o los pulmones en el caso de los gases como el dióxido de carbono.

Osmolaridad

Tal como se presentó, el agua corporal parece estar estrictamente distribuida en los distintos compartimentos. Sin embargo, el agua puede atravesar las membranas celulares y las paredes vasculares moviéndose de un compartimiento a otro. ¿Qué rige el movimiento de agua a través de los compartimentos LIC y LEC? La respuesta es inequívoca: la diferencia de osmolaridad. Este concepto no debe ser olvidado, ya que solemos caer en la equivocación de que el agua se mueve por diferencia de volúmenes; es decir, si un compartimiento pierde volumen, el agua del otro compartimiento se moverá en pos de encontrar un equilibrio, y esto no es así (o al menos no en situaciones que no impliquen cambios de volúmenes muy extremos). Es por esto que no hablamos de equilibrio hídrico, ya que el agua por sí sola no se moverá entre compartimentos para alcanzar un equilibrio entre diferencias de volúmenes; si no, que hablamos de equilibrio hidrosalino, es decir, cambios de la concentración de partículas osmóticamente activas, que en definitiva será la que determine el movimiento de agua entre compartimentos. Por consiguiente, no podemos hablar de cómo se moverá el agua sin tener en claro el concepto de osmolaridad.

Como hemos visto en capítulos anteriores, la osmolaridad es la propiedad de las soluciones que indica cuántas partículas hay disueltas en un volumen dado. De esta forma, no se considera la cantidad del soluto en términos absolutos, sino que importa la relación entre la cantidad de la sustancia en un determinado volumen, habitualmente 1 litro.

Los compartimentos descritos, LIC y LEC, mantienen sus osmolaridades en valores muy similares que se aproximan a los 300 mOsM. Esto es: 300 miliosmoles de partículas osmóticamente activas en 1 litro de cualquiera de los compartimentos. El cálculo de la osmolaridad del LIC resulta muy complicado en la práctica, ya que deberíamos tomar una muestra de líquido citosólico. En cambio, la osmolaridad del LEC es mucho más sencilla de calcular si tomamos una muestra de sangre y evaluamos la concentración de las principales partículas osmóticamente activas en el plasma (y dadas sus semejanzas en constitución, del líquido intersticial). Estas principales partículas son el cloruro de sodio (NaCl), la glucosa y la urea. **¿Entonces cómo podemos calcular la osmolaridad del plasma?**

La osmolaridad expresa todos los solutos disueltos osmóticamente activos en 1 litro de solución. Como se muestra en la **Figura 16.2** se calcula como el producto entre el número de partículas osmóticamente activas (i) y la concentración del soluto, expresado en molaridad (M: moles/L).

Como se mencionó arriba la osmolaridad del plasma se debe al NaCl, la urea y la glucosa. Así, las partículas aportadas por el NaCl son: el Na^+ y el anión cloruro (Cl^-) por la atracción de su carga positiva, por lo cual se multiplica la concentración de sodio por 2. Para el caso de la glucosa y la urea debemos dividirlos por su peso molecular, ya que normalmente se informan como concentración en términos de mg/dl y no en milimoles. Así, mediante la siguiente ecuación, de gran valor en la práctica clínica permite estimar la osmolaridad plasmática (u osmolaridad del LEC):

Figura 16.2. Osmolaridad

$$\text{OsM} = i \times M$$

$$\text{OsM plasmática} = \text{NaCl} + \text{Glucosa} + \text{urea}$$

$$\text{OsM plasmática} = \text{NaCl} (i \times M) + \text{Glucosa} (i \times \text{mg/dL}) + \text{urea} (i \times \text{mg/dL})$$

$$\text{OsM plasmática} = \text{NaCl} (2 \times \text{meq/L}) + \frac{\text{Glucosa} (1)}{180} + \frac{\text{urea} (1)}{5,8} \sim 300 \text{ mOsM}$$

Cálculo de la Osmolaridad (OsM: osmoles por litro). La letra i indica el número de partículas osmóticamente activas y M la molaridad en moles por litro de solución. La OsM del plasma se obtiene a partir de la suma de la OsM de la glucosa, el NaCl y la urea, resultando en aproximadamente 300 mOsM. Note que la concentración de glucosa y urea se expresó en mg/dL dividido el peso molecular.

Si los compartimentos se mantienen con valores de osmolaridad semejantes, alrededor de los 300 mOsM, no esperaríamos ver movimientos netos de agua de un compartimento al otro. Ahora, si algún compartimento sufre un cambio en su osmolaridad, el agua se moverá por la membrana en función de igualar esa diferencia y retornar al equilibrio. Este movimiento rápido de agua guiado por la diferencia de osmolaridad a los lados de una membrana semipermeable es lo que llamamos **ósmosis**. Si la osmolaridad del LEC aumenta, es decir, hay más partículas osmóticamente activas, el agua se moverá del LIC al LEC para tratar de alcanzar nuevamente un equilibrio en la osmolaridad entre los compartimientos; así, el volumen del LEC aumentará y el volumen del LIC disminuirá. Lo contrario pasará si la osmolaridad del LEC disminuye; esto implica que tiene menos partículas osmóticamente activas en su volumen, y esto determina que el agua entre a la célula haciendo que el volumen del LEC disminuya y el del LIC aumente. Situaciones análogas pasarán si lo que cambia es la osmolaridad del LIC en lugar de la del LEC, aunque esta opción es menos frecuente.

Para reforzar la idea, ¿Hacia dónde se moverá el agua si el volumen del LEC disminuye sin cambiar su osmolaridad? Esperamos que no haya dudas en la respuesta: ¡Hacia ningún lado! Volvemos a aclarar, que salvo en situaciones de cambios muy grandes de volumen, lo que guía el movimiento del agua es el cambio en la osmolaridad, no en los volúmenes.

Luego de tener muy incorporados estos conceptos, estudiaremos qué mediadores se activan en el organismo frente a estos cambios de volumen y osmolaridad, y las respuestas homeostáticas que generan, para así poder integrarlos finalmente en algunas situaciones que ejemplifican toda la teoría abordada.

Mediadores involucrados en el equilibrio hidrosalino

Cambios en la osmolaridad: Hormona antidiurética

La hormona antidiurética (ADH) es también conocida como vasopresina, lo cual ya nos adelanta cuáles serán sus principales efectos: disminuir el volumen de orina (antidiuresis) y generar vasoconstricción (vaso presión).

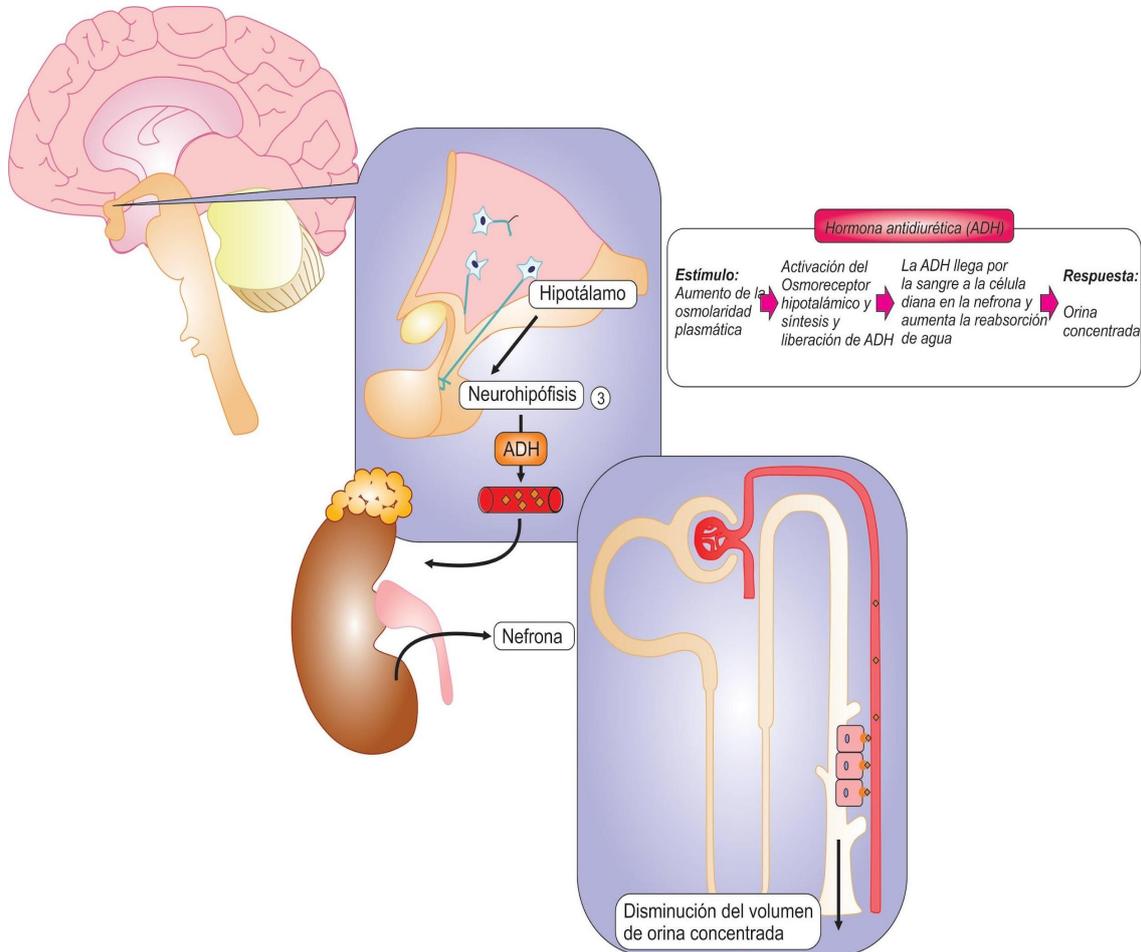
La ADH es una hormona peptídica que se sintetiza en el hipotálamo, específicamente a nivel de los núcleos supraóptico (SO) y paraventricular (PV). Luego de su síntesis, por los cuerpos neuronales que se encuentran en dichos núcleos, se transporta hacia la neurohipófisis por las prolongaciones axónicas, donde será almacenada hasta su secreción. Como todas las hormonas, será secretada sólo ante la llegada de un estímulo, que en este caso es el aumento de la osmolaridad plasmática. Cuando la cantidad de partículas osmóticamente activas aumenta en el plasma, saldrá agua de las células para intentar llegar a un nuevo equilibrio de osmolaridad a los lados de la membrana. Este mismo fenómeno ocurre en los osmorreceptores, situados en la región anterior del hipotálamo. Así, ante cambios de osmolaridad del LEC, los osmorreceptores se achican (por la salida del agua desde el interior celular), y esto genera una señal de activación en las neuronas de los núcleos SO y PV, las cuales liberan la ADH a la circulación en busca de normalizar los valores de osmolaridad. Vale aclarar que otros estímulos pueden inducir la liberación de ADH, como son la Angiotensina II y la disminución del volumen plasmático, pero ninguno es un estímulo tan sensible como el cambio en la osmolaridad; por ejemplo, para comenzar a liberar ADH el volumen debe disminuir aproximadamente un 10% del total (o sea LEC tiene que disminuir 1,4 litros), mientras que la variación de sólo un 1% de osmolaridad (o sea a partir de 303 mOsM) ya es un estímulo suficiente. En el caso contrario, cuando la osmolaridad plasmática disminuye, el agua se mueve hacia dentro de estas células osmorreceptoras en búsqueda de un nuevo equilibrio, esto condiciona que aumente el volumen celular y de esa manera se inhibe la secreción de la ADH (**Figura 16.3**).

Ya volcada en la circulación esta hormona encuentra a sus receptores principalmente en 2 células blanco: 1- las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, las cuales poseen el Receptor V1, y 2- las células tubulares renales, principalmente del túbulo colector y de la última porción del túbulo distal, quienes poseen el Receptor V2. Ambos receptores son del tipo metabotrópico, y están acoplados a una proteína G. Para el caso del receptor V1, es una proteína Gq, cuya activación llevará al aumento de calcio citosólico en los miocitos, induciendo la vasoconstricción como respuesta celular a la ADH. Vale aclarar que esta respuesta solo se desarrolla frente a grandes cantidades de ADH en circulación. La unión de la ADH a los receptores V2, acoplados a la proteína Gs, produce un aumento del AMPc y la activación de la quinasa PKA, la cual fosforila en los túbulos renales a sistemas de transporte que logran, principalmente, 3 respuestas celulares:

- 1- Inserción de acuaporinas (AQP-II) en la membrana luminal de las células del túbulo distal y colector.

- 2- Mayor activación del cotransportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2 \text{Cl}^-$ en la rama ascendente del asa de Henle.
- 3- Mayor actividad de los transportadores para urea en los túbulos colectores.

Figura 16.3. Hormona antidiurética (ADH)



1) Síntesis de ADH por núcleos SO y PV. 2) Almacenamiento de la hormona en la neurohipófisis. 3) Secreción de la circulación sanguínea. 4) Efecto a nivel tubular renal.

El primer mecanismo mencionado es quizás el más sencillo de comprender, dado que si se dispone de acuaporinas en la membrana luminal del túbulo, más agua va a poder ser reabsorbida. De esta forma, el agua sale de los túbulos y vuelve hacia la sangre, condicionando un menor volumen de orina más concentrada y un descenso en la osmolaridad plasmática, dado que aportará agua para diluir ese aumento de partículas osmóticamente activas, que a fin de cuentas, era el estímulo que había gatillado la secreción de ADH.

Ahora bien, ¿Qué garantiza que al poner un transportador para el agua en la membrana, esta se moverá desde la luz del túbulo hacia la sangre y no en sentido contrario? Si algo hemos aprendido en este capítulo es que el agua se mueve en función de una diferencia de osmolaridad, desde el lugar de menor osmolaridad, al de mayor osmolaridad, en pos de lograr un equilibrio. El riñón está preparado para guiar el proceso de reabsorción de agua a través de un

gradiente o diferencia de osmolaridad entre sus túbulos y el intersticio renal. Es así como en los riñones, el intersticio a nivel de la corteza presenta una osmolaridad similar a la de los líquidos corporales (aproximadamente 300 mOsm), pero a medida que se avanza hacia la médula renal encontramos que su intersticio presenta una osmolaridad creciente, hasta 4 veces la osmolaridad plasmática, es decir, puede llegar a 1200 mOsm en lo más profundo de la médula, a nivel de las papilas. De esta forma, las nefronas se aseguran que cuando sea necesario reabsorber agua, habrá un gradiente de osmolaridad que le permita al agua moverse saliendo del túbulo y pasando al intersticio para así volver a la sangre. Entendido esto, sabemos cómo la ADH logra su efecto de disminuir la diuresis, o más precisamente, el volumen urinario. Sin embargo, todavía no hemos aclarado el panorama completo, porque: ¿Cómo es que el riñón logró conseguir esta hiperosmolaridad a nivel de la médula renal? La respuesta tiene 2 partes: por un lado, el mecanismo de contracorriente renal; por el otro, el reciclaje de urea a nivel de la nefrona.

Mecanismo multiplicador por contracorriente renal

El mecanismo de contracorriente renal se produce a nivel del asa de Henle. Mientras que la rama descendente es impermeable a los solutos y sólo permite el movimiento de agua, la rama ascendente actúa en sentido contrario, permitiendo el movimiento de solutos, pero no el de agua. Un importante porcentaje de la reabsorción de solutos ocurre en esta rama ascendente, por lo que indefectiblemente, siempre que el líquido tubular atraviesa la rama ascendente del asa, queda menos concentrado de lo que ingresó. Es por eso que la porción ascendente se conoce como segmento diluyente de la nefrona, ya que permite la reabsorción de partículas osmóticamente activas del túbulo sin ser acompañadas por el agua que normalmente atraerían. El transportador clave en este segmento diluyente es el cotransportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2 \text{Cl}^-$, que, como su nombre lo indica, mueve un sodio, un potasio y dos cloruros desde la luz del túbulo hacia el interior celular, aprovechando la energía que disipa el gradiente de Na^+ al ingresarlo a la célula a favor de su gradiente electroquímico (mecanismo de transporte activo secundario). Al ingresar a la célula, el potasio vuelve a salir hacia el túbulo a favor de su gradiente por canales de potasio en la membrana luminal, pero el sodio (a través de la $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa) y el cloruro que siempre lo acompaña permeando a través de canales de cloro de la membrana, abandonan la célula para dirigirse al intersticio renal. De esta forma, el cotransportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ garantiza la acumulación de NaCl en el intersticio medular, sin que este pueda atraer el agua que queda en la porción ascendente del asa, diluyendo el líquido tubular.

Teniendo en claro esta función diluyente del asa, le pondremos dinamismo a la circulación del líquido tubular por la nefrona. Luego, el líquido tubular diluido resultante pasará a los túbulos siguientes: distal y colector, pero entonces nuevo líquido ingresará desde la filtración glomerular. Tanto el líquido que se filtra como el que pasa por el túbulo contorneado proximal conservan la misma osmolaridad, es decir, unos 300 mOsm. Al llegar a la rama descendente del asa, que recordemos era permeable al agua, el líquido tubular ingresará con una osmolaridad de 300 mOsm, pero en el intersticio medular renal habrá una mayor cantidad de partículas osmóticamente activas (debido a la actividad del transportador ya mencionado). Dada la diferencia de osmolaridad y la permeabilidad

de la rama descendente al agua, esta se moverá desde el túbulo hacia el intersticio, dejando un líquido tubular más concentrado que avanzará hacia la próxima porción del asa: la rama ascendente. Uno podría pensar que el agua que se movió hacia el intersticio contrarresta este aumento de la osmolaridad medular que el segmento diluyente había generado. Sin embargo, el agua no queda en el intersticio, sino que será devuelta a la sangre por los vasos rectos que describiremos más adelante. Por lo pronto, centraremos la atención en lo que pasa en los túbulos: el líquido ingresará a la rama ascendente con una osmolaridad mayor a 300 mOsM, por ende habrá un mayor gradiente de sodio que es lo que moviliza el cotransportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ a diluir el líquido tubular y concentrar el intersticio. De esta forma, al pasar nuevamente por la rama ascendente, el líquido queda aún más diluido y el intersticio aún más concentrado. A medida que pasa nuevamente más líquido, más agua saldrá por la rama descendente, el líquido entrará a la rama ascendente aún más concentrado que en el paso anterior, es decir se multiplica, y de esta manera más NaCl será extruido hacia el intersticio renal. Por eso, este sofisticado mecanismo se conoce como mecanismo multiplicador por contracorriente, ya que cada vez que el líquido fluye a través del asa (siendo esta la contracorriente, ya que primero desciende y luego asciende), se logra aún más osmolaridad por fuera del túbulo. Sin esta capacidad de multiplicación, el gradiente sólo alcanzaría unos 200 mOsM que es generado por un único paso a través del asa. Sin embargo, dadas las sucesivas pasadas de líquido por las asas, el gradiente se va amplificando, logrando concentrar solutos hasta lograr una osmolaridad 1200 mOsM en el intersticio medular a nivel de las papilas (**Figura 16.4**).

Figura 16.4. Mecanismo de contracorriente

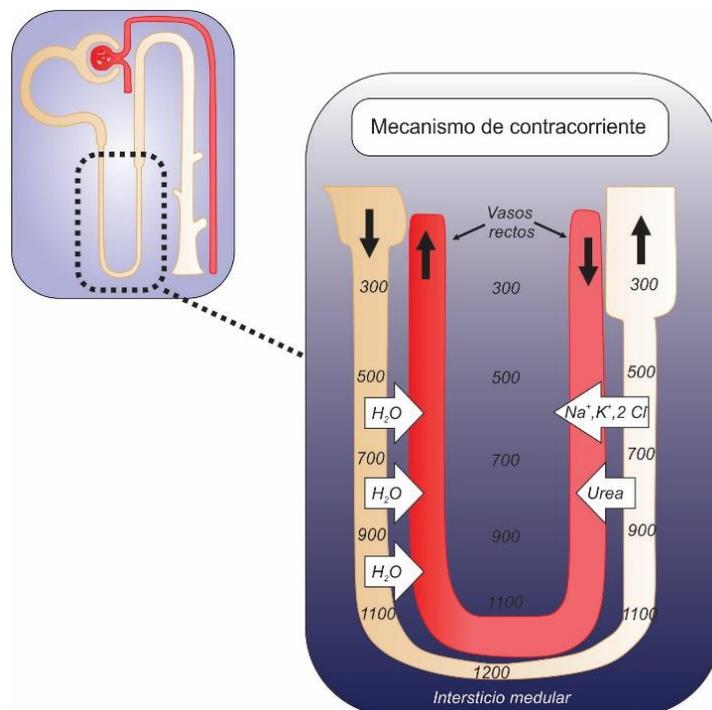


Imagen ampliada del Asa de Henle acompañada de los vasos rectos. Se observa la reabsorción de agua a nivel de la porción descendente, aumentando consecuentemente la osmolaridad del líquido tubular. En la porción ascendente se grafica la reabsorción activa de solutos, mediante el transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ (representado por la flecha derecha) diluyendo así el líquido tubular. Los números en el intersticio medular indican el gradiente de osmolaridad corticopapilar.

En la misma disposición que el asa de Henle, los vasos que irrigan la médula renal se disponen con una porción descendente y otra ascendente. Estos vasos, llamados vasos rectos, surgen de los capilares peritubulares y se caracterizan por tener un muy bajo flujo, de tan solo el 5% del flujo sanguíneo renal. Sus paredes son permeables tanto a los solutos como al agua. Al ingresar a la médula, la osmolaridad de la sangre comienza a disenter con la del intersticio, haciendo que parte de los solutos intersticiales de la médula se muevan hacia la sangre, y gran cantidad de agua pase hacia la médula. Si la irrigación no siguiese una disposición paralela al asa de Henle, se perdería la hiperosmolaridad alcanzada por los mecanismos antes descritos. Es por eso que estos vasos, luego de descender hacia el centro medular, retroceden en su camino con una porción ascendente donde van saliendo de la médula, y de esta manera devuelven la mayor cantidad de solutos y reincorporan gran cantidad de agua, llevándose el líquido que las partículas osmóticamente podrían haber atraído, y dejando prácticamente todas estas partículas en la médula. La pequeña fracción de solutos que pueda ser barrida con la circulación es fácilmente repuesta por los mecanismos siempre funcionantes de multiplicación por contracorriente y de recirculación de urea.

Recirculación de urea

Además de los solutos concentrados a partir del mecanismo multiplicador por contracorriente, la hiperosmolaridad del intersticio medular renal está dada por una recirculación de urea entre los túbulos colectores y el asa de Henle. Si bien la urea es un producto de desecho, no todo lo que se filtra será excretado al pasar por los túbulos. Un porcentaje de urea recircula por la nefrona previo a ser excretada. En este recircular, la urea arrastra agua y contribuye a la concentración de la orina, por lo cual el transporte de la urea representa un mecanismo estimulado por la presencia de ADH. La reabsorción de urea ocurre por transportadores UT-1 y UT-3 en las porciones finales del túbulo colector, haciendo que ingrese al intersticio a favor de su gradiente de concentración, y arrastrando agua consigo. Luego, la urea reabsorbida debe volver al túbulo para ser finalmente excretada, y esto se consigue por secreción hacia el asa de Henle por transportadores UT-2. Dado que el agua no se secreta a los túbulos, se aprovechó el reciclaje de urea para arrastrar agua fuera de los mismos, sin tener que acumular en el riñón un producto de desecho.

En conclusión, la ADH no solo logra estimular la reabsorción de agua a través de las AQP-II, sino que incrementa la función de los transportadores que garantizan la hiperosmolaridad medular renal. Gracias al mecanismo de contracorriente y a la recirculación de urea, la hiperosmolaridad del intersticio medular atraerá agua desde la luz de los túbulos, gracias a las AQP insertadas mediante la estimulación de la ADH. Entonces, cuando los requerimientos de agua del organismo son máximos, se produce orina más concentrada que puede llegar incluso a valores de 1200 mOsM, excretando tan sólo 500 ml de orina por día. Ahora bien, sin el estímulo de la ADH el túbulo colector no es permeable al agua naturalmente y pueden excretarse así grandes volúmenes de orina muy diluida, con una osmolaridad de tan solo 50 mOsM, alcanzando aproximadamente un volumen diurético de 20 litros de orina por día en situaciones de sobrecarga hídrica.

Mecanismo de la sed

Así como el cambio de osmolaridad del LEC activa a osmorreceptores hipotalámicos que producen cambios en la secreción de la ADH (respuesta endocrina), también se activan o inhiben mecanismos conductuales; en este caso, el mecanismo de la sed, también conocido como dipsia. De esta forma, frente a un aumento en la osmolaridad plasmática censado por el hipotálamo, no sólo se liberará vasopresina a fin de que el riñón conserve agua mediante reabsorción, sino que a través de la sensación de sed se buscará que la persona ingiera agua con el fin de diluir la gran concentración de solutos que activó el mecanismo. Claramente este mecanismo se verá inhibido en la situación contraria: cuando la osmolaridad plasmática decrece, disminuye la sensación de sed.

Cambios en el volumen del LEC: Sistema renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y Péptido natriurético auricular (PNA)

A diferencia del mecanismo de la hormona antidiurética que se activa frente a cambios en la osmolaridad; cuando hay un cambio de volumen se ponen en marcha múltiples sistemas. Debido a que la sangre ejerce presión sobre los vasos sanguíneos, podemos pensar que cambios en el volumen del LEC, pueden ser censados como cambios en la presión arterial, pudiendo regularse a corto o a largo plazo.

El principal control a corto plazo es la activación o inhibición del sistema nervioso simpático, a través del mecanismo barorreflejo. Este sistema se compone de un circuito nervioso, que, como todo reflejo, se activa frente a un estímulo y genera una respuesta estereotipada de forma rápida. En este caso, el estímulo es la variación de la presión arterial, que es censado por barorreceptores de alta presión localizados en el cayado aórtico y en las proximidades de la bifurcación carotídea. Cuando la presión arterial cae, la falta de estiramiento de estos mecanorreceptores dispara potenciales de acción hacia el bulbo raquídeo donde un núcleo (núcleo del tracto solitario) recibe la información y modula la activación del sistema nervioso simpático para aumentar la descarga de adrenalina y noradrenalina en pos de devolver la presión hacia sus valores normales. En el caso contrario, ante valores de presión elevados, el estiramiento a este nivel condiciona una menor descarga simpática. Los efectos con los que el simpático logra aumentar la presión arterial han sido estudiados en el capítulo de fisiología cardiovascular, y no son inherentes al control de volumen, por ende, nos centraremos ahora en los sistemas que se activan a un mediano o largo plazo y regulan el volumen (y consecuentemente la presión) utilizando como órganos efectores a los riñones.

Los sistemas que regulan el volumen de agua corporal por medio de los riñones son: el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), activado frente a la disminución de volumen (ver Capítulo 11), o el del péptido natriurético auricular (PNA) si el cambio es un aumento de volumen. Ambos sistemas regulan la excreción de sodio a nivel renal, para así devolver el volumen

a los valores normales, ya que como hemos mencionado, el sodio es la principal partícula osmóticamente activa del LEC.

El descenso de volumen es censado a nivel de la arteriola aferente, donde células especializadas de la misma (células granulares del aparato yuxtaglomerular) liberan renina cuando reciben el caudal de sangre a una presión menor de la que normalmente se ven sometidas. La renina es una enzima que liberada a la circulación escinde el angiotensinógeno producido por el hígado a Angiotensina-I (Ang-I). Esta Ang-I sigue circulando hasta ser nuevamente clivada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) de localización endotelial para formar Angiotensina-II (Ang-II). La Ang-II es mucho más potente que la Ang-I y cumple funciones relacionadas al aumento del volumen plasmático, como la vasoconstricción arteriolar, la reabsorción renal de Na^+ a nivel túbulo contorneado proximal y la activación del mecanismo de la sed a nivel hipotalámico junto a la liberación de ADH. Sin embargo, la función primordial dentro de este sistema es la estimulación de la liberación de aldosterona a nivel de la glándula suprarrenal (más específicamente a nivel de la capa glomerular de la corteza adrenal). Finalmente, la aldosterona a nivel renal induce un aumento de la síntesis y translocación de transportadores hacia la membrana, posibilitando el aumento de la reabsorción de sodio a nivel de los túbulos distales. De esta manera, el aumento en la reabsorción de sodio condiciona una mayor reabsorción de agua y un aumento en el volumen plasmático, lo cual cierra el circuito al devolver la presión a valores normales e interrumpir la vasoconstricción de arteriolas aferentes.

En el caso contrario, si el volumen plasmático aumenta, será detectado a nivel de las aurículas por un mayor estiramiento de los miocitos frente al aumento en el retorno venoso. El estiramiento es el estímulo para que los miocitos auriculares liberen el PNA, quien como su nombre lo indica, además de tener naturaleza peptídica y ser sintetizado por las aurículas, produce natriuresis; es decir, favorece la mayor eliminación de sodio por orina, y consecuentemente arrastra más agua que será excretada. Esta función del péptido se consigue aumentando el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtrado glomerular, y disminuyendo la reabsorción tubular de Na^+ en las porciones finales de la nefrona. De esta forma, ante el estímulo del PNA se produce un mayor volumen urinario y se restablece el volumen plasmático a la normalidad.

Situaciones de modificación del volumen y la osmolaridad

Ahora bien, conociendo los mecanismos humorales descritos anteriormente, en este último apartado queremos presentarles situaciones ejemplificadoras de cambios en el volumen y/o la osmolaridad del LEC a fin de analizar qué sucederá con el LIC y qué mecanismos homeostáticos se activarán en busca de devolver esta diferencia a las situaciones basales. Nos referiremos a contracción del LEC cuando el volumen del mismo disminuye, y a expansión cuando el mismo aumenta. Es importante remarcar que todas las situaciones parten de un cambio en el LEC. De esta forma, invitamos a razonar qué pasará con el volumen y la osmolaridad del LIC y qué mecanismos homeostáticos se pondrán en juego para devolver los compartimientos al equilibrio.

Insuficiencia suprarrenal: ejemplo de contracción hipoosmótica

Frente a una falla en la función de las glándulas suprarrenales, se pierde la función de varias hormonas, entre ellas, de la aldosterona. Sin liberación de aldosterona, los túbulos renales no reabsorben sodio a nivel distal, llevando a una pérdida de la principal partícula osmóticamente activa del plasma por orina. De esta manera, el volumen del LEC caerá con una marcada disminución de su osmolaridad. Frente a esta diferencia de osmolaridades, el LIC se moverá en función de alcanzar un nuevo equilibrio, ingresando agua a las células para diluir su contenido. La disminución de la osmolaridad inhibe el mecanismo de la hormona ADH, (excepto que grandes pérdidas de volumen lo activen). Dada la disminución de volumen, sería esperable una mayor activación del SRAA, aunque en este ejemplo puntual, el sistema no podrá funcionar en forma completa, ya que la afección de las glándulas suprarrenales no permitirá la liberación de aldosterona.

Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH): ejemplo de expansión hipoosmótica

Al secretar excesivamente hormona antidiurética como en el SIADH, se reabsorben grandes cantidades de agua a nivel renal, mientras que no cambia la reabsorción de solutos. Esto lleva a una producción de orina muy concentrada, en un muy pequeño volumen. A nivel plasmático, el volumen aumentará a expensas de agua libre llevando a la expansión del LEC, y la osmolaridad plasmática se verá disminuida, lo cual debería ser la señal que inhibe la liberación de ADH, sin embargo, en este síndrome se ve imposibilitada. Además, este cambio de osmolaridad determina un movimiento de líquidos entre los compartimentos, que llevará a un aumento del volumen del LIC.

Dada la expansión del LEC es esperable un aumento de la producción y liberación de PNA que fomente la natriuresis.

Diarreas: ejemplo de contracción isoosmótica

Al igual que en la pérdida de líquidos de los grandes quemados, en las diarreas profusas se pierde gran cantidad de volumen, pero de forma isoosmótica, es decir, sin generar cambios en la osmolaridad plasmática, y consecuentemente, sin generar diferencias entre la osmolaridad del LEC y del LIC. Como ya hemos remarcado, si no hay diferencia de osmolaridad entre los compartimentos, el líquido no se moverá hacia ninguno de los dos de forma neta, y así el volumen y la osmolaridad del LIC en esta situación no se verán modificadas. Por el lado de la contracción, es decir, la disminución del volumen plasmático que sufre quien padece una diarrea de gran magnitud o un gran quemado, representa un estímulo a nivel de la arteriola aferente para activar el SRAA. Si bien la osmolaridad está mantenida, vale aclarar que el mecanismo de la hormona antidiurética se activará si la pérdida de volumen es muy marcada (mayor al 10% de la volemia aproximadamente).

Infusión de grandes cantidades de solución fisiológica: ejemplo de expansión isoosmótica

La solución fisiológica es una solución de NaCl 0.9%, es decir 0.9 gr en 100 ml de solución, la cual es isosmótica respecto al plasma dado que su OsM es de aproximadamente 300 mOsM. La infusión de NaCl 0.9% plantea el caso contrario al anterior, ya que hay un aporte de líquido isosmótico, es decir, con igual cantidades de partículas osmóticamente activas por volumen que el plasma. De esta forma, al no establecerse una diferencia de osmolaridad, no habrá modificaciones del LIC. Dada la expansión generada por la infusión de grandes volúmenes de solución fisiológica, se espera una mayor liberación de PNA y un mayor volumen diurético.

Sudoración profusa: ejemplo de contracción hiperosmótica

Las glándulas sudoríparas forman el sudor a partir de un ultrafiltrado de plasma que, al atravesar los conductos excretores, es diluido por la reabsorción de solutos hacia la sangre; de esta manera, el sudor es hipoosmótico respecto al plasma. Frente a sudoraciones profusas sin reposición de líquidos perdemos más agua que sales, generando una disminución de volumen de LEC (contracción) hiperosmótica. La diferencia de osmolaridad condicionará flujo de agua entre el LEC y el LIC; esta vez, el líquido saldrá de las células para diluir la ganancia de partículas osmóticamente activas que presenta el plasma, llevando a una disminución del volumen celular. Esta situación sucede en todas las células, pero destacamos la importancia de esta disminución de volumen a nivel de los osmorreceptores hipotalámicos, quienes inducirán la liberación de ADH a fin de garantizar una mayor reabsorción renal de agua y así intentar devolver la osmolaridad plasmática a los valores normales. Junto a este mecanismo, también se verá activado el mecanismo de la sed. Dada la contracción, nuevamente, se activará el sistema renina angiotensina aldosterona en pos de lograr un aumento de volumen.

Todos estos mecanismos descritos frente a la sudoración profusa también se activan en la diabetes insípida. En esta patología la ADH no es secretada o no puede cumplir su función a nivel renal, lo cual lleva a grandes pérdidas de volumen por orina, una orina sumamente diluida. Dada la poliuria que sufren estos pacientes, es que se la asemeja con la diabetes mellitus; pero a diferencia de ésta, donde la orina está cargada de glucosa (impregnándole un sabor dulce), en la diabetes insípida la pérdida es principalmente de agua libre, por lo que la orina no presenta ningún sabor.

Ingesta elevada de sal: ejemplo de expansión hiperosmótica

Al comer grandes cantidades de sal, como puede ser un paquete de papas fritas sin beber agua, aumenta la carga de partículas osmóticamente activas por sobre la cantidad de volumen. Si bien hay una expansión que podrá activar el mecanismo de PNA para favorecer la natriuresis, el aumento de la osmolaridad del LEC predomina, llevando a una disminución del volumen del LIC, y estimulando la liberación de ADH y el mecanismo de la sed. Esto garantiza la mayor reabsorción renal de agua para intentar diluir la ganancia de NaCl y así equilibrar la osmolaridad plasmática.

El estudiante puede acceder a material audiovisual en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/129059> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología *Dra. Alejandra Yeves*.

Fisiología del equilibrio ácido base

La concentración de iones hidrógeno (H^+) de una solución suele ser expresada mediante la escala de pH. En el caso de la sangre este valor es de $7,4 \pm 0,5$ (7,35 a 7,45). Esto equivale a una concentración de H^+ de 40 nmoles/L (si calculamos el $-\log$ de 0,00000004 moles de H^+ nos da aproximadamente 7,39). Si bien esta concentración es muy pequeña comparada con la de otros iones extracelulares, como por ejemplo el Na^+ (135 a 140 mEq/L), es fundamental mantenerla dentro de su rango de normalidad que de por sí, es muy estrecho. La importancia radica en que estos H^+ pueden interactuar con numerosas proteínas alterando su carga eléctrica y, por lo tanto, su configuración. Es necesario recordar, que para que las proteínas cumplan sus funciones enzimáticas o estructurales, necesitan de su conformación tridimensional; por lo que un mínimo cambio en el pH puede generar una pérdida de la funcionalidad de éstas teniendo consecuencias severas en el metabolismo y las funciones celulares. Dicho esto, podemos comprender la necesidad de contar con distintos mecanismos homeostáticos que mantienen la concentración de H^+ con mínimas variaciones a pesar de la alta producción diaria de ácidos por nuestro organismo. Ahora deberíamos preguntarnos ¿De dónde vienen estas grandes cantidades de iones hidrógeno?

Por un lado tenemos los ácidos volátiles, también llamados carbónicos, los cuales provienen de la oxidación de hidratos de carbono, lípidos y la mayoría de los aminoácidos. Una persona adulta con una dieta variada produce alrededor de 15.000 mmoles/día de CO_2 . Recordemos que el CO_2 puede reaccionar con las moléculas de H_2O y producir ácido carbónico (H_2CO_3), aumentando por lo tanto las concentraciones de H^+ en los líquidos corporales (ver *Capítulo 3*). Sabemos que el CO_2 es eliminado del organismo a partir de la difusión de gases por la membrana alveolocapilar, por lo que esta carga de ácidos es excretada diariamente por el sistema respiratorio.

Por otro lado, los ácidos no volátiles provienen de la ingesta o del metabolismo de ciertas proteínas, como el ácido sulfúrico, fosfórico y otros ácidos, los cuales no pueden ser eliminados a través de la ventilación alveolar. Esta carga de ácidos también depende de la dieta del individuo, pero es de aproximadamente 70 mmoles/día, los cuales deben ser excretados por el sistema renal para ser eliminados por la orina.

Mecanismos que regulan el pH

Cómo ya hemos mencionado, el organismo tiene varios sistemas que participan en la regulación del pH de los líquidos corporales para mantener la concentración de H^+ dentro de un rango estrecho y preciso. Entre ellos encontramos:

Sistemas amortiguadores

Son sistemas que en solución tienden a resistir grandes cambios de pH cuando se añaden ácidos o bases. Tienen capacidad tanto de aceptar como de ceder H^+ evitando o, como dice su

nombre, amortiguando cambios bruscos de pH. Para mayor detalle en el *Capítulo 3* se aborda la química de los sistemas buffer.

Es importante comprender que no impiden el cambio de la concentración de H^+ (no añaden ni eliminan protones a la solución), sino que contribuyen a reducirlos al mínimo a partir de su unión reversible a este ion. Estas reacciones se producen de manera inmediata en cuestión de segundos, por lo que son la primera línea de acción ante un cambio en el estado ácido base, hasta que los otros mecanismos comiencen a actuar.

Dentro de los distintos sistemas amortiguadores haremos hincapié en el sistema amortiguador ácido carbónico/bicarbonato. Recordarán que está formado por dos componentes: el ácido carbónico (H_2CO_3), que se corresponde con el ácido débil de dicho sistema, y el bicarbonato (HCO_3^-), la base conjugada. Este ácido se forma a partir de la unión del CO_2 con el H_2O , acelerada por la presencia de anhidrasa carbónica, obteniéndose la siguiente reacción:



Observando esta ecuación podemos deducir por qué hablamos de este sistema como un ejemplo de sistema amortiguador abierto. Por un lado, la concentración de ácido carbónico (H_2CO_3) se relaciona íntimamente con la de dióxido de carbono que a su vez es regulada por la tasa de ventilación alveolar. Por el otro, la concentración de HCO_3^- se regula a través de la filtración y reabsorción tubular renal como expondremos más adelante en este capítulo.

La importancia de que sea un sistema abierto radica en que, al estar sus componentes en equilibrio con el exterior, pueden variar sus concentraciones en función de las necesidades del organismo, convirtiéndolo en el amortiguador más potente del medio extracelular.

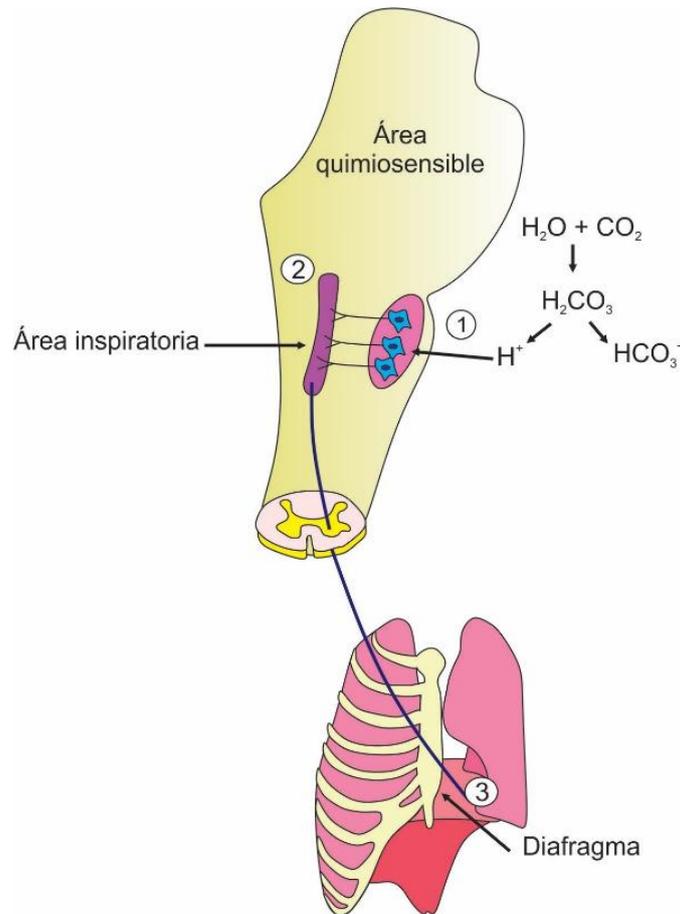
Sistema respiratorio

Como dijimos anteriormente el sistema respiratorio puede modificar la concentración de CO_2 a través de la regulación de la tasa de ventilación alveolar, controlando la eliminación de los ácidos volátiles producidos diariamente. Tenemos entonces, el segundo mecanismo de regulación del equilibrio ácido base. Este actúa en cuestión de minutos, pero se ve limitado por su regulación a nivel del sistema nervioso central.

Recordemos que la tasa de ventilación alveolar depende de la frecuencia respiratoria (FR) y del volumen de aire que llega a los alvéolos y realiza un intercambio efectivo con los capilares pulmonares. Por lo que, ante un aumento en la frecuencia o aumento del volumen corriente, se produce una hiperventilación, un mayor intercambio gaseoso y disminución de la presión de CO_2 arterial. Por otra parte, una disminución de la frecuencia respiratoria o del volumen corriente, producen una hipoventilación aumentando la presión de CO_2 arterial.

Estos cambios se encuentran regulados a nivel del bulbo raquídeo por los centros respiratorios los cuales censan cambios químicos, específicamente la variación de pCO_2 y pH, en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Figura 16.5. Regulación de la ventilación alveolar a partir de la estimulación de los quimiorreceptores centrales



1) Neuronas quimiorreceptoras sienten un aumento de la concentración de H^+ en LCR a nivel bulbar. 2) Eferencias de dichas neuronas estimulan al centro inspiratorio. 3) Aumento de la tasa de la ventilación alveolar a partir de la estimulación del diafragma.

Dado que a nivel del LCR no contamos con los sistemas amortiguadores, pequeñas variaciones en la concentración de protones determinan que el pH cambie abruptamente, siendo éste el estímulo químico necesario para la activación de las neuronas de los centros respiratorios. Esto explica por qué dichos receptores son más sensibles al cambio del pH extracelular que a la variación de la pCO_2 .

Frente a un aumento de la pCO_2 arterial este difunde por la barrera hematoencefálica, determinando una disminución del pH del LCR. En respuesta a esto, las neuronas del centro respiratorio generan un aumento de la intensidad de las descargas motoras inspiratorias, produciendo así un aumento de la FR y la ventilación alveolar (VA) (**Figura 16.5**). Consecuentemente se produce una disminución de la pCO_2 arterial, traducido como un aumento del pH del LCR censado, señal que determina una disminución de la tasa de ventilación alveolar, completando un bucle típico de retroalimentación negativa.

Si bien este mecanismo actúa también ante una disminución de la pCO_2 o aumento de pH plasmático, es menos eficaz ya que al disminuir la ventilación alveolar disminuye el intercambio gaseoso y por lo tanto la pO_2 arterial, lo que rápidamente es censado por quimiorreceptores

periféricos produciéndose un aumento en la frecuencia respiratoria, y limitando así la respuesta al cambio de pH.

A pesar de esto, la regulación respiratoria del equilibrio ácido básico sigue siendo un mecanismo muy eficiente, ya que actúa rápidamente y evita que la concentración de H^+ cambie demasiado mientras los riñones, cuya respuesta es mucho más lenta pero más eficaz, puedan actuar eliminando el exceso de H^+ o HCO_3^- que determina el desequilibrio.

Sistema renal

Los riñones son la tercera línea de defensa ante una alteración del equilibrio ácido base. Si bien es el mecanismo que más tarda en actuar, es el más eficaz ya que puede eliminar la carga de ácidos o bases a través de la generación de orina más ácida o básica según corresponda dentro de un rango fisiológico de pH que oscila entre 4,4 - 8.

Para mantener el balance ácido base los riñones deben reabsorber todo el HCO_3^- filtrado por el glomérulo y secretar activamente los ácidos no volátiles que se generan diariamente. Debemos comprender que el HCO_3^- es una molécula que atraviesa la barrera de filtración glomerular en su totalidad, por lo que es muy importante que el mismo se reabsorba en los túbulos renales para no tener una pérdida neta de bases por orina. Este mecanismo es realizado a nivel del túbulo contorneado proximal a partir de una secreción activa de H^+ a la luz tubular por un intercambiador Na^+ / H^+ . Este H^+ se une con el HCO_3^- presente en el líquido tubular formando H_2CO_3 el cual se disocia en CO_2 y H_2O , reacción catalizada por la enzima anhidrasa carbónica. De esta manera el CO_2 difunde hacia el interior celular que, por la misma reacción en sentido opuesto, vuelve a formar HCO_3^- el cual es devuelto al intersticio a través del cotransporte de Na^+ / HCO_3^- y del intercambiador HCO_3^- / Cl^- que se encuentran en la membrana basolateral de las células tubulares (ver **Figura 16.6**).

El conocimiento de dicho mecanismo permite entender que para lograr eliminar la carga ácida diaria de ácidos no volátiles primero se debe reabsorber la totalidad del HCO_3^- filtrado (24 mmoles/L x 180 L/día, que da un total de 4320 mmoles/día). Teniendo en cuenta que para la reabsorción de 1 molécula de HCO_3^- se debe secretar 1 H^+ (intercambio 1 a 1) el riñón elimina diariamente 4320 mmoles de H^+ más los 70 mmoles de ácidos no volátiles generados (total de 4390 mmoles de H^+ eliminados por día). Esto se realiza en los diferentes segmentos tubulares utilizando distintos transportadores que van a secretar activamente los H^+ . Estos son el intercambiador Na^+ / H^+ en el túbulo contorneado proximal, el bombeo activo por la $H^+ATPasa$ y la $K^+ / H^+ATPasa$ a nivel de túbulo contorneado distal y túbulo colector. En la **Figura 16.6** se esquematizan dichos transportadores.

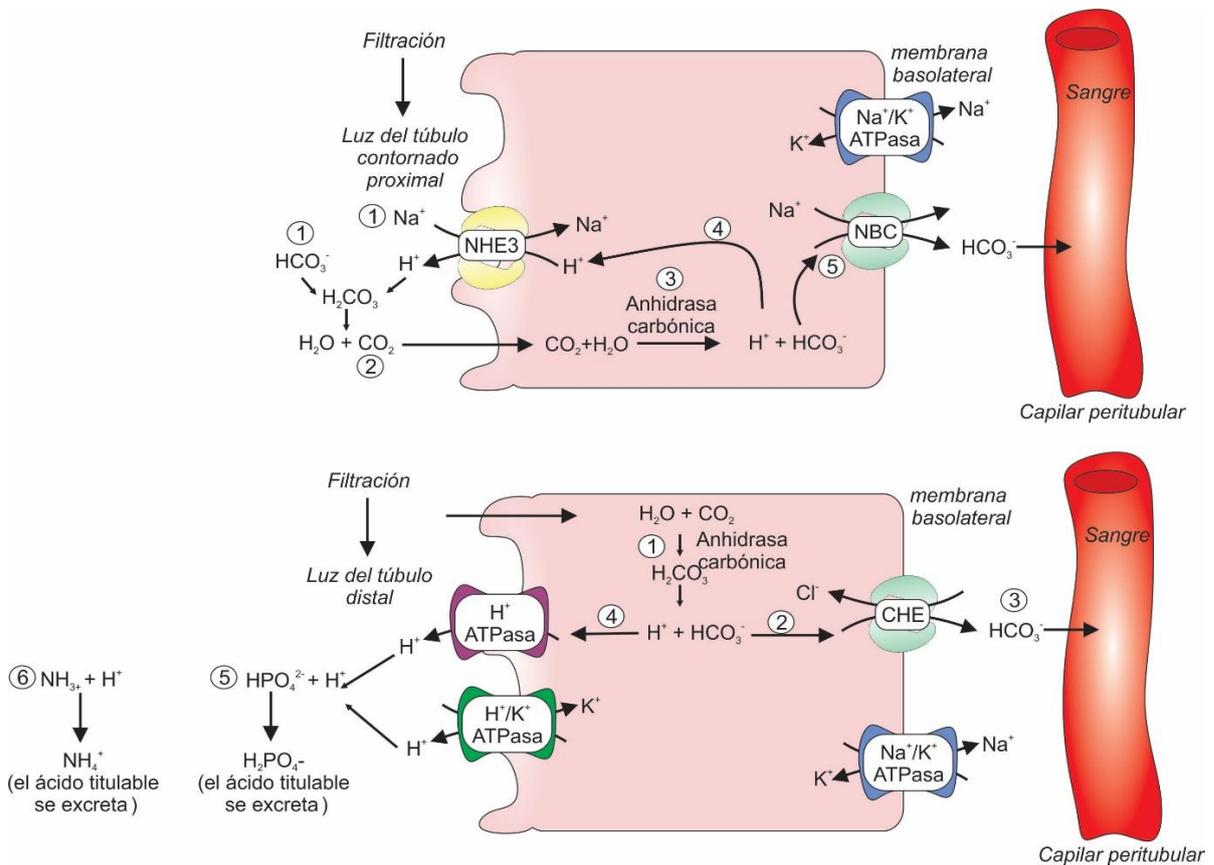
Ahora, ¿qué sucede si se elimina esta gran cantidad de protones por la orina de forma libre? Si se eliminaran únicamente los 70 mmoles de H^+ en los 1,5 L de orina producidos diariamente, el pH de ésta sería cercano a 1,3. Por los conocimientos ya elaborados anteriormente a lo largo del presente libro sobre pH, saben que estos valores son muy bajos, y excretar una orina tan ácida podría generar daño tubular. Para evitar esto, el riñón aprovecha algunas sustancias que son eliminadas por la orina para amortiguar estas grandes concentraciones de H^+ manteniendo

el pH de esta dentro de su rango de normalidad. Los dos amortiguadores más importantes de la orina son el sistema fosfato ($\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$) y el amoníaco (NH_3).

El fosfato monoácido (HPO_4^{2-}) filtrado a nivel glomerular acepta los H^+ formando fosfato diácido (H_2PO_4^-) en la luz tubular. Este es el principal sistema que participa en lo que conocemos como acidez titulable y permite excretar alrededor de los 30 mmoles H^+ por día. Los 40 mmoles H^+ restantes se eliminan mediante la unión a amoníaco, producto de desecho del metabolismo de aminoácidos, formando el ion amonio (NH_4^+), o bien mediante la síntesis de nuevo amonio a partir de la glutamina.

Entendiendo los mecanismos básicos que tiene el sistema renal para regular la carga ácida normal, podemos concluir que ante un aumento plasmático de H^+ se intensifican estos mecanismos produciendo orina aún más ácida y reabsorbiendo más HCO_3^- hacia el torrente sanguíneo. Mientras que ante una disminución de H^+ se genera el mecanismo opuesto limitando la reabsorción de HCO_3^- y disminuyendo la excreción neta de ácidos.

Figura 16.6. Mecanismos tubulares de excreción de H^+



Parte Superior: Célula del túbulo contorneado proximal. 1) Secreción activa de H^+ por el intercambiador NHE3, que al unirse al HCO_3^- forma el H_2CO_3 que se disocia a CO_2 y H_2O (2). El CO_2 difunde al interior celular y realiza la reacción opuesta, formando H^+ y HCO_3^- mediante la anhidrasa carbónica (3). Los protones resultantes son extruidos a través del NHE3 (4), mientras que el HCO_3^- se reabsorbe junto con Na^+ mediante el NBC (5). Parte inferior: Célula del túbulo distal. 1) Producción de H^+ a partir de la hidratación del CO_2 . 2) El HCO_3^- ingresa al intersticio gracias al intercambio con Cl^- mediante el intercambiador CHE de la membrana basolateral. 3) Reabsorción de HCO_3^- . 4) Secreción de H^+ en la membrana luminal a partir de la H^+ ATPasa y la H^+/K^+ ATPasa. 5) Excreción de los protones mediante su titulación a través del sistema amortiguador fosfato y la formación de amonio (6).

Caracterización del estado ácido base

Ya vimos los mecanismos involucrados en la regulación del pH plasmático, ahora ¿cómo podemos evidenciar que todo esté funcionando adecuadamente o si existe un trastorno del estado ácido base?

Recordando lo expuesto anteriormente, el sistema amortiguador más relevante que integra los mecanismos reguladores del pH sanguíneo es el del ácido carbónico- bicarbonato. Podemos representar el estado ácido base de un individuo mediante la ecuación de Henderson Hasselbach de la siguiente manera:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log_{10} \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{pCO}_2}$$

Siendo el pKa un valor constante para cada sistema, podemos concluir que esta ecuación resume los determinantes del pH sanguíneo, dependiendo éste del cociente entre la concentración de HCO_3^- y la pCO_2 , y no de sus valores aislados. De esta manera, ante un aumento en la concentración de HCO_3^- y/o una disminución de la pCO_2 el pH sanguíneo aumentará, y frente a un descenso de la concentración de HCO_3^- y/o aumento de la pCO_2 el pH descenderá.

Estos parámetros pueden evaluarse mediante un análisis de sangre denominado nomograma, el cual se obtiene a partir de la extracción de sangre arterial, e incluye la determinación de gases arteriales (pO_2 y pCO_2) y del estado ácido base: pH, HCO_3^- , y exceso de bases (EB). Sus valores normales son los siguientes:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 7,35- 7,45 \\ \text{pCO}_2 &= 35-45 \text{ mmHg} \\ \text{HCO}_3^- &= 22-26 \text{ meq/L} \\ \text{EB} &= 0 \pm 3 \end{aligned}$$

El EB expresa la diferencia entre las bases conjugadas reales, es decir, las bases medidas en la muestra sanguínea, y las bases en el estado normal.

$$\text{EB} = \text{Base reales existentes} - \text{Bases en el estado normal}$$

Este último valor es de 48 mmoles/L, e incluye: los 24 mEq/L del bicarbonato, 18 mEq/L de los grupos aniónicos de las proteínas plasmáticas y los 6 mEq/L de la hemoglobina y fosfatos. En condiciones fisiológicas las bases reales medidas deberían ser iguales a las bases “ideales”, es por esto que el valor esperado es de 0 (no hay diferencia entre las bases medidas y los valores normales de referencia), e incluso comprender valores de entre 45 a 51 meq/L.

Si bien la base más abundante medida en el plasma es el HCO_3^- , no es la única. El exceso de base nos da información adicional acerca de las bases conjugadas de otros sistemas amortiguadores que, ante determinadas alteraciones, como una hipoproteinemia o anemia severa,

pueden comprometer la capacidad amortiguadora de los líquidos corporales pese a no estar alterada la concentración de HCO_3^- plasmático.

Trastornos del equilibrio ácido base

Ante un valor de pH fuera del rango de la normalidad nos encontramos con un trastorno ácido base. Si el valor de pH encontrado es menor a su límite inferior ($< 7,35$) estamos ante una acidemia. En el otro extremo, si tenemos valores de pH que superan el límite normal ($> 7,45$), lo llamamos alcalemia.

Estos cambios en los valores de pH pueden darse ante múltiples causas, y analizar el nomograma en detalle, nos permitirá orientarnos en dónde está el defecto. Cuando las alteraciones en el equilibrio ácido base se deben a un cambio primario de la concentración de HCO_3^- hablamos de trastornos de origen metabólico; en cambio, cuando el responsable de la alteración del pH es la pCO_2 estamos ante un proceso patológico de origen respiratorio.

Así, una acidemia puede deberse a una acidosis metabólica, si es por descenso del HCO_3^- , o a una acidosis respiratoria, si es por aumento de la pCO_2 . De manera análoga, las alcalemias responden a alcalosis metabólicas cuando hay aumento en la concentración de bicarbonato, o a alcalosis respiratorias si la pCO_2 disminuye.

Es importante diferenciar los términos de acidemia/alcalemia con los de acidosis/alcalosis. Los primeros se refieren al hallazgo de un valor de pH fuera de su rango normal en sangre, mientras que los segundos son los procesos responsables que tienden a disminuir o aumentar el pH respectivamente.

Recordemos que la homeostasis ácido básica es consecuencia de las acciones conjuntas tanto del aparato respiratorio como del sistema renal, por lo cual ante una alteración primaria de uno de los componentes, van a producirse respuestas compensatorias que van a intentar reducir al mínimo el cambio de pH. A continuación, se explicarán ejemplos de trastornos ácido base.

Acidosis respiratoria

Hablamos de acidosis respiratoria cuando el aumento de pCO_2 es el principal responsable de la disminución del pH sanguíneo debido a una hipoventilación alveolar. La disminución de la ventilación alveolar produce consecuentemente una menor hematosis con aumento de la concentración de CO_2 en sangre arterial. Las causas pueden ser agudas (por una obstrucción de la vía aérea o depresión del centro respiratorio) o crónica (como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica – EPOC). Cualquier daño patológico o alteración que genere una disminución de la difusión de gases a través de la membrana alveolocapilar o alteración mecánica (muscular o extrínseca) que reduzca la ventilación puede producir una acumulación de CO_2 y consecuentemente una acidosis.

En el nomograma encontraremos una disminución del pH, aumento de la presión de CO_2 y, por compensación renal, un aumento de las bases, que se reflejan por aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- con un exceso de bases positivo ($>+3$).

Alcalosis respiratoria

El aumento del pH por causas respiratorias son trastornos poco frecuentes en la práctica clínica, ya que se deben a disminución de la pCO_2 producida por hiperventilación. Siempre hablamos de trastornos agudos, como puede ser una crisis asmática o crisis de ansiedad, ya que los centros respiratorios se inhiben rápidamente ante el aumento del pH en el LCR por retroalimentación negativa y, debido a que el aumento de la ventilación alveolar depende de los músculos respiratorios, estos pueden fatigarse generando una hipoventilación por agotamiento.

En este caso el nomograma muestra un aumento del pH, disminución de la presión de CO_2 y raramente se llega a ver una disminución del HCO_3^- , ya que para la activación de los mecanismos compensatorios renales, se requiere un tiempo de latencia mayor a la duración del trastorno primario.

Acidosis metabólica

Es uno de los trastornos del equilibrio ácido base más frecuente de ver en la práctica clínica. En estos, el responsable de la disminución del pH sanguíneo es una disminución de la base HCO_3^- . Esto puede ocurrir por una pérdida de HCO_3^- (generalmente en diarreas intensas donde se pierden grandes cantidades de este ion debido a las secreciones digestivas) o por una ganancia de ácidos no volátiles que consumen las bases de los sistemas amortiguadores. Este aumento de ácidos puede ser por falla en su eliminación (insuficiencia renal) o aumento en su producción (cetoácidos en cuadros de descompensación de diabetes o ácido láctico en distintas alteraciones metabólicas).

En el nomograma encontraremos una disminución del pH sanguíneo, disminución de las bases con concentraciones de HCO_3^- menores a 22 mEq/L y EB negativo (<-3). La hiperventilación con disminución de la presión de CO_2 es la respuesta compensatoria más frecuente. En la cetoacidosis diabética este patrón respiratorio característico se denomina respiración de Kussmaul, que consiste en ciclos respiratorios rápidos y profundos.

Alcalosis metabólica

Trastorno que se debe a la pérdida de H^+ por aumento de la excreción renal (uso crónico de diuréticos) o por excesiva secreción gástrica (vómitos). Si recordamos los mecanismos de secreción de H^+ , tanto a nivel renal como en las células parietales gástricas, por cada H^+ extruido se reabsorbe una molécula de HCO_3^- , originando así un aumento de su concentración plasmática.

Esto se refleja en el nomograma con un aumento del pH, aumento del HCO_3^- y un exceso de bases positivo ($>+3$). Por compensación respiratoria se produce una hipoventilación y aumento de la presión de CO_2 .

Los trastornos recién expuestos son denominados simples, ya que solo uno de los componentes es el que altera el equilibrio y explica la variación del pH, mientras que el segundo componente intenta reducir al mínimo dicho cambio, es decir, es la respuesta compensadora. Si bien las compensaciones renales o pulmonares son muy efectivas, no siempre logran llevar el pH a sus valores normales. A pesar de esto, hay valores que son los esperados para hablar de una compensación efectiva o completa, cuando esto no sucede o cuando ambos componentes explican la alteración ácido-básica hablamos de trastornos mixtos. Dada la complejidad que presentan dichos trastornos, no se abordarán en este capítulo.

En la **Tabla 16.1** se resumen los trastornos que tienen una alteración primaria, es decir, el “responsable” del valor de pH encontrado, y la respuesta compensadora homeostática que tiende a normalizar el cambio de pH.

Tabla 16.1. Alteraciones primarias del estado ácido base y la respuesta compensadora esperada

Trastorno	Alteración primaria	Respuesta compensadora	Nomograma
Acidosis respiratoria	Hipoventilación alveolar ↑ pCO ₂	Aumento de la reabsorción renal de HCO ₃ ⁻ y aumento de la secreción de H ⁺	pH < 7,35 ↑ pCO ₂ ↑ HCO ₃ ⁻ ↑ EB
Alcalosis respiratoria	Hiperventilación alveolar ↓ pCO ₂	Disminución de la reabsorción renal de HCO ₃ ⁻ y disminución de la secreción de H ⁺	pH > 7,45 ↓ pCO ₂ ↓ HCO ₃ ⁻ ↓ EB
Acidosis metabólica	Aumento de la producción de H ⁺ o pérdida de HCO ₃ ⁻	Hiperventilación alveolar	pH < 7,35 ↓ pCO ₂ ↓ HCO ₃ ⁻ ↓ EB
Alcalosis metabólica	Aumento de la pérdida de H ⁺	Hipoventilación alveolar	pH > 7,45 ↓ pCO ₂ ↑ HCO ₃ ⁻ ↑ EB

El sentido de la flecha indica aumento (hacia arriba) y disminución (hacia abajo). EB: exceso de bases. HCO₃⁻: bicarbonato. pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono.

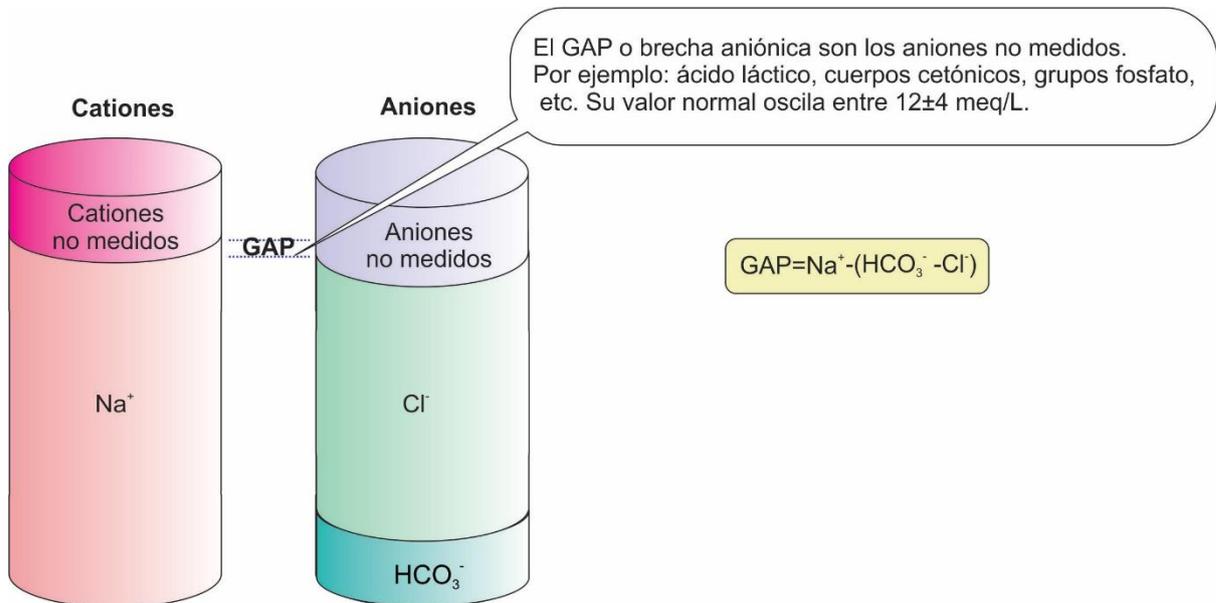
Anión GAP

Anteriormente, dentro de los trastornos simples del equilibrio ácido base, nombramos a la acidosis metabólica como uno de los más frecuentes en la práctica clínica. El anión GAP es una herramienta que orienta en el diagnóstico de las diferentes causas de dicho trastorno.

Se denomina anión GAP, o hiato aniónico, a la diferencia que existe entre los cationes y aniones medidos de rutina. Para comprender este concepto debemos recordar que en los líquidos corporales rige el principio de electroneutralidad, dónde existen las mismas cantida-

des de cargas negativas que de cargas positivas. Pero, al comparar las concentraciones normales de los iones que se suelen medir en un análisis de sangre, se observa una mayor concentración de cationes que de aniones. Esa diferencia se la atribuye a “aniones no medidos” (Figura 16.7).

Figura 16.7. Brecha Aniónica o Anión GAP



Esquema de los cationes (en rosado) y aniones (en verdes) del LEC. La brecha aniónica (GAP) estaría dada por los aniones no medidos de rutina.

Cuando estudiamos las causas de acidosis metabólicas mencionamos que la misma puede deberse a pérdidas de HCO_3^- o la ganancia de H^+ . En el primer caso, nombramos a la diarrea como una de sus causas, ya que por aumento del tránsito intestinal se pierden grandes cantidades de este ion que es abundante en las secreciones pancreáticas e intestinales. Cada HCO_3^- perdido se intercambia por cloruro, por lo que cuando se mide el anión gap no se encuentra un cambio en su valor normal. A este tipo de acidosis metabólicas se las llama **hiperclorémicas** o con gap normal. Por el otro lado, la ganancia de H^+ debido a un aumento de ácidos no volátiles consume grandes cantidades de base HCO_3^- sin compensación por parte del Cl^- , generando un aumento en la diferencia entre cationes o aniones, es decir, una acidosis con gap aumentado o **normoclorémicas**.

Anexo: formación de edemas, un enfoque desde la fisiología

Al hablar de la distribución del agua corporal mencionamos que dos terceras partes forman el LIC, mientras que el tercio restante conforma el LEC. 75% de este último se encuentra en el intersticio, y un 25% lo hace en el compartimiento vascular, siendo ambos de composición muy similar, con la salvedad de que el plasma contiene una mayor proporción de proteínas. ¿Qué

garantiza que esta distribución se mantenga constante tal como la describimos? En el caso del LIC y el LEC hemos estudiado los efectos de la osmolaridad para determinar el flujo a un lado u otro de la membrana plasmática; pero este principio no aplica a las membranas capilares, ya que estas permiten el paso tanto de agua como de solutos. En el caso del líquido intersticial y el plasma, el equilibrio se da gracias a un delicado juego de presiones a ambos lados de la pared capilar, que determinan si el líquido se mueve hacia dentro o fuera del vaso.

Repasando lo estudiado en el *Capítulo 9*, llamamos *filtración* al movimiento de líquido desde el capilar hacia el intersticio, y *reabsorción* al proceso contrario. Las presiones que regulan si el líquido se filtra o se reabsorbe, y en qué magnitud lo hace, son:

- Presión hidrostática capilar (P_{cap}): presión que ejerce la sangre sobre la pared capilar y actúa en favor de la filtración de líquido.

- Presión oncótica capilar (π_{cap}): determinada por las proteínas plasmáticas, fundamentalmente la albúmina y secundariamente las globulinas, que en su mayoría no se filtran hacia el intersticio. Al quedarse dentro del vaso sanguíneo, ejercen una presión osmótica atrayendo el agua y oponiéndose así a la filtración capilar, o dicho de otra manera, favoreciendo la reabsorción de líquido.

- Presión hidrostática intersticial (P_{int}): teóricamente, es la presión ejercida por el líquido del intersticio que se opone al proceso de filtración. Sin embargo, y principalmente para órganos que no están encapsulados, como ocurre a nivel de la piel, esta presión se estima en valores negativos; es decir, que favorece la salida de líquido desde el capilar. La explicación a la contribución de la P_{int} a la filtración se debe, al menos en parte, a los vasos linfáticos. Estos vasos actúan como una bomba que “succiona” el líquido del intersticio para conducirlo nuevamente hacia la circulación general. De esta manera, gracias a que los vasos linfáticos drenan el líquido filtrado y previenen su acumulación en el intersticio, dan lugar a que nuevo líquido pueda filtrarse, es decir, favorecen la filtración.

- Presión oncótica intersticial (π_{int}): presión que también favorece la filtración a través del estímulo osmótico que ejercen las pocas proteínas presentes en el intersticio. Por lo tanto, su magnitud es despreciable.

Como puede verse, de estas cuatro presiones, tres favorecen la filtración capilar y solo una se opone: la presión oncótica capilar (π_{cap}). De esta manera puede calcularse una presión de filtración neta (PFN) como la diferencia entre las presiones hidrostáticas (P_{cap} y P_{int}) y las presiones oncóticas (π_{cap} y π_{int}) a nivel de la pared capilar.

$$PFN=(P_{cap}-P_{int}) - (\pi_{cap}-\pi_{int})$$

Para conocer la verdadera fuerza con la que se filtra el líquido desde el plasma al intersticio, esa presión de filtración neta es multiplicada por una constante K_f que representa el producto de la permeabilidad capilar por el área de membrana que posibilita la filtración. Así:

$$\text{Filtración} = K_f \times PFN$$

Normalmente, un pequeño volumen de líquido se filtra hacia el espacio intersticial constantemente, con una fuerza de unos 0.3 mmHg. Esta filtración no genera ningún inconveniente dado que los vasos linfáticos reabsorben el líquido filtrado y lo conducen nuevamente hacia el sistema venoso donde se reincorporará a la volemia, manteniendo así los volúmenes constantes.

Ahora, ¿Qué pasa si algún componente de este engranado sistema falla? Ya sea por aumento del líquido filtrado, o por disminución de su reabsorción, la falla de este sistema conducirá a la formación de un edema. Definimos edema, entonces, como la acumulación de líquido en un espacio donde no debería estar presente.

Causas de edemas: un enfoque fisiopatológico

Si conocemos los factores que regulan la filtración y reabsorción de líquido entre los capilares y el intersticio, estamos en condiciones de pensar cómo su variación puede explicar la acumulación patológica de líquido en el intersticio. Para mayor practicidad, hemos agrupados las principales causas de edemas en tres grupos:

- Aumento de la PFN
- Aumento de la K_f
- Alteración de la reabsorción de líquido

En la **Figura 16.8** se resumen las causas más frecuentes de edema. Abordaremos primero los cambios en la PFN, analizando cómo las variables de las que esta presión depende pueden determinar un aumento en la filtración neta. Para ello, es necesario recordar que la PFN depende de la diferencia entre las presiones hidrostáticas y las presiones oncóticas. Las siguientes situaciones pueden determinar un aumento de la PFN y la mayor salida de líquido desde el capilar que, si supera la capacidad de reabsorción de los tejidos, condicionará a la aparición de edemas:

- Aumento de la P_{cap} : si la cantidad de líquido aumenta a nivel capilar, la presión ejercida sobre sus paredes será mayor, generando una mayor filtración. El líquido podrá aumentar en situaciones de hipervolemia, como, por ejemplo, personas que no eliminan el volumen que deben por orina a causa de alguna falla renal, o personas con insuficiencia cardíaca donde el corazón no puede mantener una fracción de eyección adecuada, y gran parte de la volemia queda alojada en el territorio venoso. Por otro lado, el aumento de volumen puede ser solo en una región, por ejemplo, por la oclusión de una vena, como puede suceder en el cuadro de una trombosis venosa, donde el líquido a nivel vascular no puede seguir su curso normal y queda acumulado a nivel capilar ejerciendo una mayor presión hidrostática. Nótese, que las causas nombradas son a nivel venoso y no por una causa arterial. Esto se debe a la presencia de los esfínteres precapilares que, ante un potencial aumento de la presión arterial, res-

ponden generando vasoconstricción, y por ende limitando el aumento de la P_{cap} que dicha situación generaría.

- Disminución de la π_{cap} : si la concentración de proteínas a nivel plasmático disminuye, serán menos los agentes osmóticos que se opongan a la filtración capilar, condicionando así una mayor salida de líquido. Las hipoproteinemias pueden generarse por un menor ingreso de proteínas, ya sea por una deficiencia en la alimentación, o por una falla hepática que condicione una disminución de su síntesis; o bien, a raíz de un aumento en la pérdida de proteínas, principalmente cuando los riñones sufren alteraciones en su barrera de filtración y se pierden grandes cantidades por orina (síndrome nefrótico).

- Aumento de la π_{int} : normalmente, la mayoría de las proteínas no atraviesan la membrana capilar; sin embargo, siempre un pequeño porcentaje se escapa del vaso y fluye al intersticio. Este porcentaje es casi insignificante dado que son reabsorbidas y devueltas hacia la sangre por la circulación linfática. Ahora, ante una obstrucción o alteración en el drenaje de la linfa, estas proteínas no podrán reabsorberse y quedarán en el intersticio ejerciendo una presión oncótica que atraerá el agua hacia fuera del capilar, aumentando así la filtración.

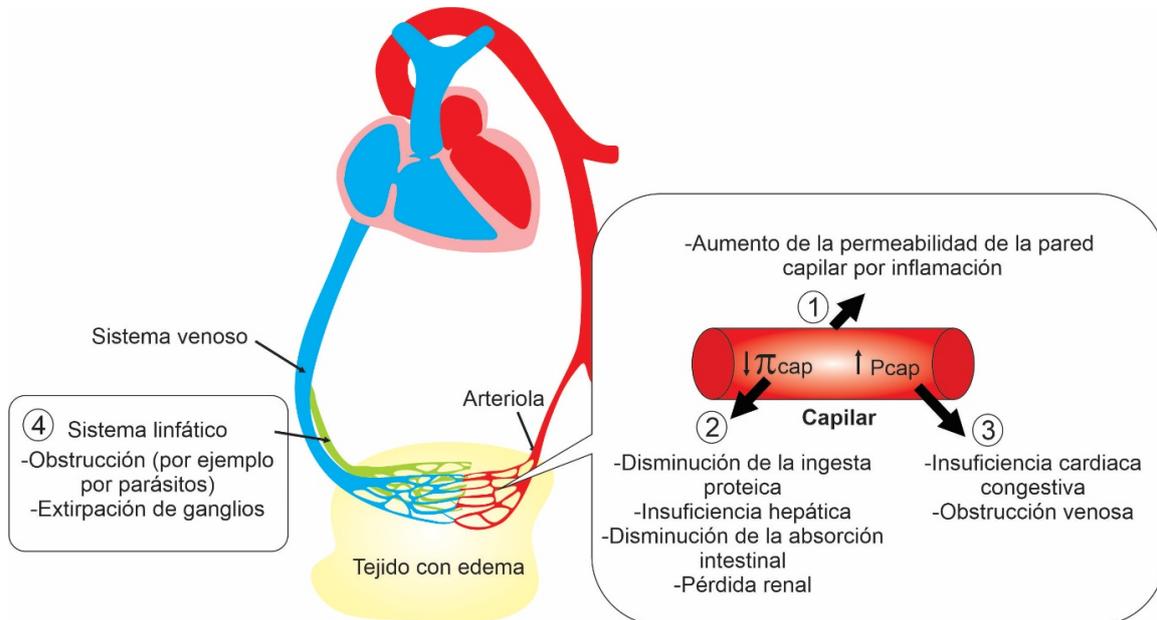
Como hemos visto, muchas causas pueden explicar la aparición de un edema a raíz de su efecto sobre la PFN, pero este no es el único factor que puede explicar la acumulación de líquido en el intersticio. El segundo gran grupo que explica la aparición de edemas se debe al aumento de la permeabilidad capilar (es decir, a un aumento de la K_f). Este aumento de la permeabilidad puede verse en algunos estados de severa vasodilatación que se acompañan de edemas; lesiones capilares producidas por toxinas; y también en grandes quemaduras.

Por último, los edemas también pueden obedecer a causas linfáticas. Si el líquido que se filtra hacia el intersticio no es reabsorbido y devuelto a la circulación por el sistema linfático, progresivamente se irá acumulando en el intersticio y venciendo la distensibilidad de este espacio hasta formar un edema. Diferentes afecciones pueden impactar sobre el flujo linfático: algunas infecciones parasitarias, como la filariasis; patologías ganglionares, donde los ganglios se endurecen y bloquean el flujo por los vasos linfáticos que los atraviesan, ya sea por una marcada reacción inflamatoria a nivel ganglionar, o en el contexto de una neoplasia, cuando asientan metástasis sobre estos. Es interesante nombrar también, que si estos ganglios se resecan, incluso muchas veces como tratamientos de las neoplasias y/o sus metástasis, también condicionarán a la aparición de edema, ya que se perderá la normal reabsorción de líquido por vía linfática. Esta condición es frecuente de ver sobre todo en resección de ganglios axilares en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, quienes luego de la extirpación hacen edemas a nivel de miembros superiores.

Como conclusión, queremos remarcar que la aparición de edemas es sumamente frecuente en las personas que acuden al sistema de salud. Estos pueden presentarse solo en algunas regiones, o bien, ser edemas generalizados. Como expusimos anteriormente, las causas que pueden condicionar a la acumulación patológica de líquido son realmente muchas. Pero, el conocer la fisiología de las diferentes variables que se ponen en juego alrededor de la pared

capilar, nos permitirá orientarnos y poder encontrar qué factor se ha modificado en esa persona, y consecuentemente explica el edema que padece.

Figura 16.8. Causas de la formación de edemas



La acumulación de líquido en el intersticio tisular (edema) puede deberse a: -aumento de la K_f (1), -aumento de la PFN, siendo la disminución de la cantidad de proteínas plasmáticas que determinan una presión oncótica capilar menor (2) o el aumento de la presión hidrostática capilar (3) los posibles factores involucrados, -disminución de la reabsorción de líquido filtrado por el sistema linfático (4).

Referencias

- Boron, W y Boulpaep, E. (2017). Fisiología médica. España: Elseiver.
 Costanzo, LS. (2011). Fisiología. España: Elseiver.
 Guyton, AC y Hall, JE. (2016). Fisiología Médica. España: Elseiver.

CAPÍTULO 23

Regulación de la temperatura corporal

Dahiana Gisell Paoletti

Los seres humanos son animales homeotermos u homeotérmicos, cuyo organismo se adaptó para regular la *temperatura interna* o *central* (la de las estructuras que se encuentran debajo de la piel y el tejido subcutáneo) dentro de un rango relativamente estrecho. La temperatura corporal promedio es de 37 °C, con un rango normal de 35,5-37,7 °C.

En la práctica clínica se utilizan distintos puntos de referencia para estimar la temperatura corporal central:

- En la cavidad bucal, la temperatura promedio normal es de $36,8 \pm 0,4$ °C.
- La temperatura rectal es aproximadamente 0,3 °C mayor a la obtenida en la cavidad oral.
- La temperatura axilar es en promedio 0,6 °C más baja que la temperatura oral.

A efectos clínicos, la más fiable de estas tres es la temperatura rectal, al ser la menos influenciada por la temperatura ambiente.

Balance de la temperatura corporal

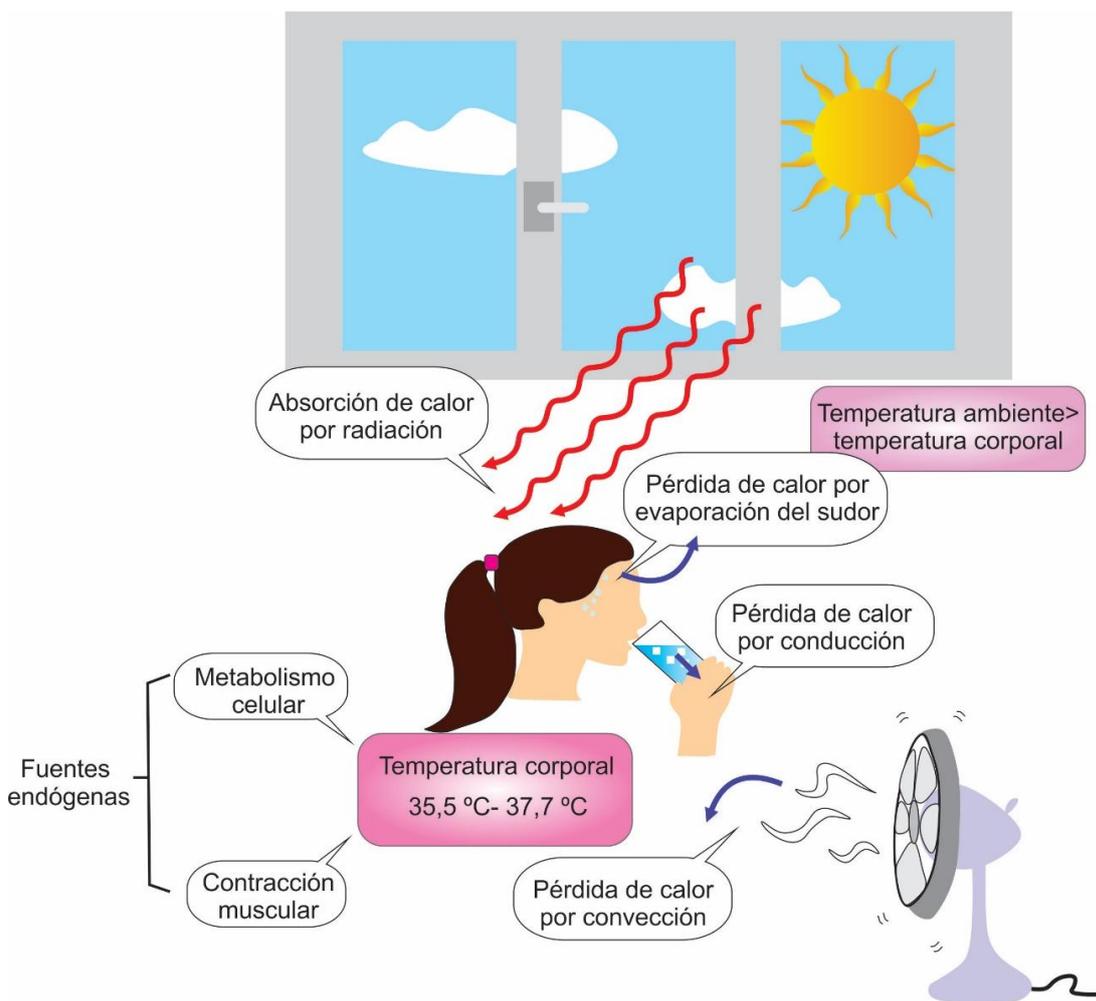
El balance u homeostasis de temperatura en el cuerpo depende de un equilibrio dinámico entre la tasa (velocidad) de aporte y de egreso calórico (**Figura 17.1**).

El **aporte de calor** proviene de dos fuentes: de la *producción de calor interno* o *tasa metabólica del organismo*, referida a: el calor proveniente del *metabolismo normal* (disipación de energía como calor durante la oxidación celular de hidratos de carbono, grasas y proteínas) y el calor liberado durante la *contracción muscular*; y por otro lado del *aporte de calor externo* desde el medioambiente a través de los procesos de *radiación* (absorción de la energía radiante o radiación infrarroja, un tipo de onda electromagnética, emitida por un objeto al permanecer cerca de esta fuente de calor) y *conducción* (transferencia de calor entre objetos que están en contacto con la superficie corporal; por ejemplo, al colocar una almohadilla caliente sobre la piel).

Las **pérdidas de calor** ocurren mediante *radiación* (por ejemplo, al permanecer en reposo en una habitación con una temperatura ambiente más baja que la corporal), por *conducción* o transferencia de calor corporal hacia un objeto más frío en contacto con el cuerpo (aunque

también ocurre conducción de energía calórica desde la piel hacia las moléculas de un gas, como el aire, o de un líquido, como el agua, en contacto con la piel); a través del proceso de *convección* en el que las corrientes de aire más frías desplazan el aire previamente calentado por conducción lejos de la superficie cutánea debido a su menor densidad (también ocurre cuando una capa de líquido, como el agua, que se encuentra en contacto con la superficie corporal se calienta y es desplazada por corrientes más frías); y por medio de la *evaporación* del agua contenida en el sudor sobre la superficie cutánea. Esto último se debe a que la conversión de agua del estado líquido al estado gaseoso requiere grandes cantidades de energía calórica que son eliminadas hacia el medioambiente (**Figura 17.1**).

Figura 17.1. Balance de la temperatura corporal



Cuando la temperatura ambiente es mayor que la corporal, el organismo recibe energía calórica desde el exterior por radiación (p. ej. energía radiante proveniente del sol) y conducción (no mostrado) desde los objetos y/o moléculas del medio; debe considerarse además la producción endógena de calor que ocurre durante el metabolismo normal y la contracción muscular. Las pérdidas de calor hacia los objetos y/o moléculas del medio más frías que la superficie corporal ocurren por radiación (no mostrado) y conducción (p. ej. al sostener un vaso

con agua fresca); la evaporación del agua contenida en el sudor también aumenta la pérdida de calor, al igual que el desplazamiento por convección de la capa más caliente de un fluido, como el aire, en contacto con la superficie corporal por otra más fría (p. ej. al colocarse delante de un ventilador).

Control homeostático de la temperatura corporal

El metabolismo normal genera suficiente calor para mantener la temperatura corporal dentro del rango fisiológico cuando la temperatura ambiental se mantiene entre 27,8 y 30 °C; es decir, en una zona termoneutra.

En las temperaturas por encima de la zona termoneutra, o cuando aumenta la producción interna de calor, el cuerpo tiene una ganancia neta de calor porque el aporte excede a la pérdida del mismo. Por debajo de esta zona, la pérdida de calor supera su producción. En ambos casos, se ponen en marcha mecanismos de compensación homeostática o reflejos termorreguladores para mantener una temperatura interna constante.

La capacidad del organismo de regular la temperatura interna le proporciona independencia respecto a las condiciones ambientales, y es sumamente importante ya que es un factor que afecta directamente la estructura y función de las proteínas corporales (enzimas, proteínas estructurales y de transporte, canales iónicos y transportadores, etc.) implicadas en la mayoría de las reacciones del metabolismo celular.

Reflejos termorreguladores

Existen receptores sensitivos para el frío y el calor de localización periférica y central: los **termorreceptores periféricos**, superficiales a nivel de la piel y profundos a nivel de la médula espinal y en las vísceras abdominales, censan la temperatura cutánea y la temperatura corporal central, respectivamente. Los **termorreceptores centrales** son un grupo de neuronas sensibles a la temperatura, en su mayoría al calor; situadas en el **área preóptica y anterior del hipotálamo**.

Los receptores periféricos constituyen la neurona de primer orden de una vía que envía información sensorial al área preóptica del hipotálamo: el aumento de la actividad de las neuronas sensibles al calor en la vía térmica aferente estimula la descarga de las neuronas preópticas sensibles al calor; mientras que las señales sensoriales de frío procedentes de los receptores periféricos inhiben la descarga de estas neuronas. Por lo tanto, la información transmitida por los termorreceptores periféricos puede alejar el ritmo de descarga de las neuronas preópticas sensibles al calor del ritmo determinado por la temperatura central que ellas mismas censan.

La activación de las neuronas preópticas sensibles al calor activa las vías eferentes descendentes que excitan las neuronas simpáticas colinérgicas (¡fibras que segregan acetilcolina, pero que viajan con los nervios simpáticos!) que estimulan la vasodilatación cutánea y la pro-

ducción de sudor por parte de las glándulas sudoríparas; ambos mecanismos aumentan la pérdida de calor hacia el medioambiente.

Simultáneamente, las señales de calor provenientes del área preóptica se transmiten hasta la **región hipotalámica dorsomedial**, donde inhiben la descarga de las neuronas de las vías eferentes descendentes que, cuando está activas, excitan neuronas preganglionares simpáticas, que estimulan la vasoconstricción cutánea y la termogénesis en el tejido adiposo marrón, y las motoneuronas α que provocan escalofríos en el músculo esquelético. En contraposición, cuando se activan los termorreceptores periféricos sensibles al frío, disminuye la activación de las neuronas preópticas sensibles al calor y las mismas dejan de enviar señales inhibitorias al hipotálamo dorsomedial; con lo cual se activan las vías de producción y conservación del calor corporal.

Es interesante destacar que los termorreceptores de la piel, en su mayoría sensibles al frío; proporcionan una señal anticipatoria o de *proalimentación* transmitiendo la información sobre los cambios de temperatura ambiente hacia los centros hipotalámicos antes de que la temperatura central sufra grandes variaciones, minimizando así los cambios en la misma. Además, la información procedente de estos sensores también llega a través de vías talámicas hasta la corteza cerebral, proporcionando la base de la percepción consciente de la temperatura ambiente (sensación de frío o calor) y desencadenando conductas motoras voluntarias termorreguladoras: pasar del sol a la sombra cuando se siente calor, trasladarse a una habitación caliente si se percibe un ambiente frío, colocarse determinada vestimenta de acuerdo al clima, etc. Por su parte, las respuestas termorreguladoras ante variaciones en la temperatura central (es decir, hipotalámica) se regulan mediante *retroalimentación negativa*. Por ejemplo, durante el ejercicio el aumento en la temperatura corporal central incrementa directamente la descarga de las neuronas preópticas sensibles al calor; esta mayor descarga hace que disminuya la retención y generación de calor, favoreciendo así que la temperatura central vuelva a su nivel normal, con la cual se inhibe la vía termogénica.

En resumen, ciertas regiones hipotalámicas constituyen un **centro termorregulador** que funciona como un “termostato” que integra las señales térmicas aferentes, las compara con el punto de la temperatura deseada y coordina una respuesta fisiológica apropiada para alcanzarla. Las señales que recibidas pueden indicar un aumento o una disminución de la temperatura; por lo tanto, la respuesta coordinada comprenderá una serie de adaptaciones fisiológicas tendientes a disminuirla o aumentarla, respectivamente (**Figura 17.2**).

Como se describirá a continuación, los principales órganos y tejidos efectores de la vía refleja termorreguladora son los vasos sanguíneos cutáneos, las glándulas sudoríparas, el músculo esquelético y probablemente también, la grasa parda (marrón).

Regulación del flujo sanguíneo cutáneo

La sangre circulante aleja el calor de los tejidos activos (por ejemplo, un músculo que está contrayéndose) hacia el centro del cuerpo (vísceras y sangre que circula a nivel central), lo que podría ocasionar que la temperatura central aumente hasta valores anormales. Para evitar esta

situación, el centro transfiere este calor hacia la piel, que funciona como un disipador de calor. Solo una pequeña parte del calor generado por el cuerpo se transfiere directamente desde el centro hacia la piel por *conducción* a través de los tejidos; mientras que la mayor parte del calor generado llega mediante la sangre por *convección* hasta la piel. Una vez allí, como se comentó, casi todo el calor transferido a la piel pasa al ambiente. A continuación, se detallan los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo cutáneo y, por ende, la transferencia de calor desde el centro hacia la piel.

El **control local** influye en el flujo sanguíneo cutáneo en cierto grado, posiblemente a través de efectos locales directos de la temperatura sobre los vasos sanguíneos y mediante reflejos medulares locales; que evitarían un intercambio exagerado de calor desde las zonas del cuerpo que experimentan frío o calor en una región particular de la superficie corporal. Sin embargo, la **regulación neural** es el factor determinante principal: si la temperatura corporal central cae, el hipotálamo activa selectivamente las neuronas simpáticas que inervan las arteriolas cutáneas. Las arteriolas se contraen y desvían la sangre hacia los vasos sanguíneos de menor resistencia en el interior del cuerpo. Esta respuesta mantiene más caliente la sangre central, lejos de la superficie cutánea más fría, lo que reduce así la pérdida de calor por radiación y convección hacia el medioambiente. La activación simpática también produce *piloerección* para retener una capa de aire caliente cerca de la piel y reducir la pérdida de calor.

En las temperaturas cálidas, o al aumentar la producción interna de calor, la temperatura corporal central aumenta y las arteriolas cutáneas se dilatan aumentando el flujo sanguíneo cerca de la superficie cutánea y así la pérdida de calor. En la piel de las extremidades, la vasodilatación es el resultado de una inhibición del tono simpático por inhibición de los centros simpáticos del hipotálamo dorsomedial; mientras que en el resto del cuerpo está mediada por la activación de neuronas simpáticas colinérgicas.

Regulación de la producción de sudor

Las glándulas sudoríparas ecresas secretan una solución hipotónica (sudor) respecto al líquido intersticial, normalmente en un volumen de 1,5 lt/hr. Pero si la temperatura ambiental es elevada y/o aumenta la producción interna de calor (por ejemplo, durante el ejercicio físico intenso), el centro termorregulador activa las neuronas simpáticas colinérgicas que inervan las glándulas sudoríparas aumentando su producción de sudor y, en consecuencia, la pérdida de calor por la evaporación del agua sobre la superficie corporal.

Regulación de la producción de calor

Las vías reflejas hipotalámicas regulan la termogénesis para el mantenimiento de la homeostasis térmica en ambientes fríos. Esta *producción de calor regulada* debe diferenciarse de la *producción de calor no regulada* originada por la contracción muscular voluntaria y las vías metabólicas normales, y sus mecanismos incluyen:

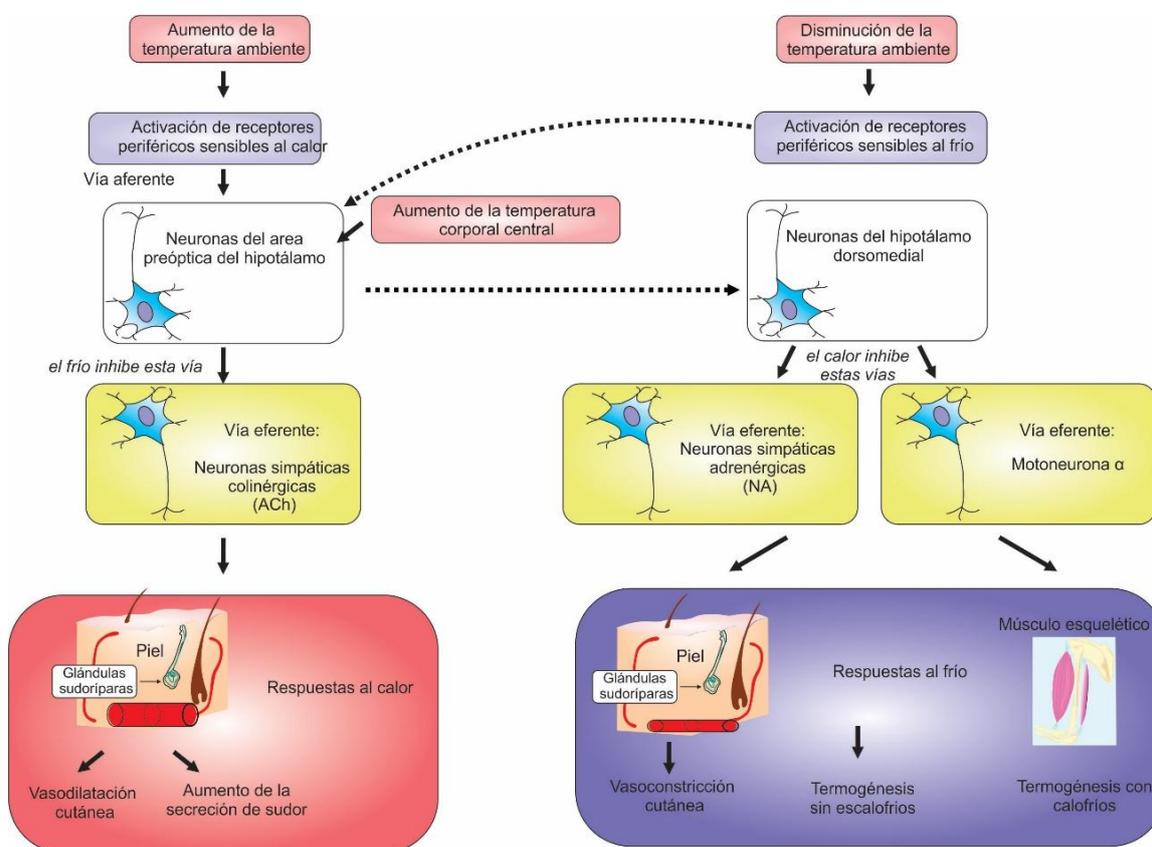
Termogénesis con escalofríos: como se comentó, las señales de frío provenientes de los receptores periféricos promueven la activación de motoneuronas α que inervan el músculo

esquelético para iniciar una serie de contracciones y relajaciones rítmicas e involuntarias del mismo. De esta forma se genera más calor que cuando el músculo permanece en reposo.

Termogénesis sin escalofríos: existe aumento de la producción de calor en la grasa parda por desacople mitocondrial (la energía que fluye a través del sistema de transporte de electrones es liberada como calor en lugar de almacenarse en el ATP). Este proceso puede ser promovido por el aumento de la actividad simpática (mediado por el reflejo termorregulador en respuesta al frío) y por las hormonas tiroideas que, además, aumentan la producción de calor al aumentar la tasa metabólica celular.

Debido a que no sufren escalofríos, la termogénesis sin escalofríos en la grasa parda de los recién nacidos contribuye significativamente a elevar y mantener la temperatura corporal evitando fluctuaciones en la misma al exponerse a ambientes fríos.

Figura 17.2. Reflejos termorreguladores



Cascada de eventos desencadenados en función de la temperatura. Las flechas continuas indican vías excitatorias y las punteadas, vías inhibitorias.

Variaciones fisiológicas de la regulación térmica corporal

Los ejemplos de variación fisiológica comprenden el aumento de la temperatura corporal durante el *ejercicio físico* o el producido luego de una *ingesta* (debido a la termogénesis inducida

por el alimento). También pueden mencionarse: las fluctuaciones debidas al *ritmo circadiano de la temperatura corporal* en el cual se alcanza la temperatura corporal mínima (basal) durante las primeras horas de la mañana (entre las 3:00 y las 6:00 a.m.) y la máxima en las primeras horas de la noche (entre las 3:00 y las 6:00 p.m.), las registradas durante la fase progestacional del *ciclo menstrual* (luego de la ovulación) donde la temperatura corporal basal es aproximadamente 0,5 °C más alta, aquellas que ocurren durante la *posmenopausia* y están ocasionadas por la ausencia de estrógenos que disminuye transitoriamente el punto de regulación del termostato hipotalámico haciendo que la temperatura ambiente se cense como demasiado alta (*sofocos posmenopáusicos*) y desencadenando respuestas habituales al calor como la sudoración y la vasodilatación cutánea, y la *fiebre*. En todos estos procesos hay una reconfiguración del termostato hipotalámico.

La fiebre

La fiebre es una elevación regulada de la temperatura corporal por encima de 38°C inducida por el propio sistema termorregulador central. Es considerada parte de la respuesta inmunitaria normal del cuerpo debido a que los llamados *pirógenos exógenos* (toxinas o productos de degradación provenientes de algunas bacterias y otros patógenos) desencadenan la liberación de *pirógenos endógenos* (citocinas) por algunos glóbulos blancos, entre ellos ciertas interleucinas (IL-1, IL-6), que son liberados a la circulación durante procesos inflamatorios o infecciosos e inducen fiebre al reconfigurar el termostato hipotalámico en un punto de regulación más alto.

Los pirógenos endógenos “reajustan” el punto de regulación de la temperatura corporal al interactuar con las células endoteliales de una extensa red capilar que rodea a los centros hipotalámicos termorreguladores (el *órgano vascular de la lámina terminalis*) y estimularlas para que liberen prostaglandina E₂ (PGE₂), que difunde hacia la región preóptica del hipotálamo adyacente. Allí, la PGE₂ inhibe las neuronas sensibles al calor del área preóptica y, en consecuencia, la región hipotalámica dorsomedial recibe con menor frecuencia las señales de calor inhibitorias desde la región preóptica, de manera similar a cuando disminuye la temperatura central. Entonces, el termostato se reprograma para alcanzar una temperatura mayor que la habitual y activa las vías eferentes que controlan a los efectores térmicos para que retengan y produzcan calor: la piel se mantiene fría (vasoconstricción) y se presentan escalofríos (termogénesis con escalofríos).

Cuando los pirógenos desaparecen el centro hipotalámico termorregulador comienza a recibir con una frecuencia mayor las señales de calor, y su punto de ajuste de la temperatura pasa a un valor más bajo (incluso a un valor normal de 37°C). Como la temperatura central corporal había aumentado notablemente, actúan los mecanismos para la pérdida de calor con el fin de disminuirla hacia valores normales: la piel se calienta (vasodilatación) y la persona comienza a

transpirar. Esta fase de la fiebre se llama *crisis*, e indica que la temperatura central está en descenso.

Si bien un individuo puede morir cuando la temperatura central aumenta demasiado, hasta cierto punto la fiebre es beneficiosa. Por ejemplo, una temperatura más alta intensifica la actividad de las células del sistema inmune e impide la replicación de algunos microorganismos patógenos. Asimismo,

¿Sabías qué? Ciertos antipiréticos, como el ácido acetilsalicílico (aspirina), disminuyen o suprimen la respuesta febril al inhibir la síntesis de prostaglandinas a nivel central.

acelera la velocidad de las reacciones metabólicas y esto puede ayudar a las células a reparar con mayor rapidez los tejidos dañados durante el proceso inflamatorio.

Alteraciones de los mecanismos termorreguladores

La **hipertermia** es una elevación de la temperatura corporal debida al fracaso de los mecanismos termorreguladores (valores $\geq 42^{\circ}\text{C}$ expresan hipertermia, que no es regulada por el SNC). Es desencadenada frecuentemente por la realización de actividad física de intensidad variable en ambientes con temperaturas y humedad elevadas; lo que provoca un aumento de la producción de calor sumado a una disminución de la pérdida de calor mediante evaporación y radiación que puede llevar a un estado de *agotamiento por calor* caracterizado por una sudoración profusa que produce enfriamiento de la piel y en algunos casos, una pérdida importante de agua y electrolitos que puede ocasionar deshidratación.

El *golpe de calor* es una forma más grave de hipertermia con temperaturas centrales $\geq 41^{\circ}\text{C}$. Debido a un mayor grado de deshidratación, la piel está roja y seca; pudiendo desencadenar una hipovolemia grave por pérdida excesiva de agua y electrolitos a través del sudor. Además, pueden producirse daños en los tejidos corporales, en particular a nivel encefálico; expresándose como confusión, letargo e incluso coma.

En ocasiones la causa de la hipertermia puede ser, entre otras, hormonal (p. ej. exceso de hormonas tiroideas), farmacológica (por uso de ciertos sedantes o psicofármacos) o hipotalámica (debida a traumatismos, tumores o accidentes cerebrovasculares que afectan las estructuras hipotalámicas).

La **hipotermia** (temperatura central $<35^{\circ}\text{C}$) puede ocurrir por exposición a ambientes fríos, como consecuencia de una patología (sepsis, shock, hipotiroidismo, hipoglucemia, quemaduras, desnutrición, etc.) o por drogas (anestésicos, psicofármacos, alcohol).

La situación ambiental que con mayor frecuencia produce hipotermia es la inmersión en agua fría de forma prolongada. En este caso se produce una excesiva pérdida de calor corporal mediante conducción hacia el agua en contacto con la piel, aunque también ocurre por convección. A medida que la temperatura central disminuye se experimentan escalofríos, confusión, bradicardia, hipotensión; hasta coma y muerte (en general causada por arritmias cardíacas).

En todas las situaciones expuestas en este apartado, la regulación hipotalámica de la temperatura corporal se encuentra disminuida o incluso es inexistente y, en consecuencia, el valor de la temperatura corporal no está bajo el control de las vías reflejas termorreguladoras.

El estudiante puede encontrar material audiovisual del tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/129253> realizado por las docentes de la Cátedra de Fisiología *Julieta Vico y Julieta Sala*.

Referencias

Boron, W. y Boulpaep, E. (2017). *Fisiología médica*. España: Elsevier.

Guyton A. y Hall, J. (2011). *Fisiología médica*. España: Elsevier.

Silverthorn, DU. (2008). *Fisiología Humana un Enfoque integrado*. Argentina : Panamericana.

Tortora, G. y Derrickson, B. (2011). *Principios de Anatomía y Fisiología*. Argentina: Panamericana.

CAPÍTULO 24

Fisiología del ejercicio

Alejandra del Milagro Yeves e Iván Eduardo Rubio

Hace miles de años el hombre tenía que enfrentarse a un ambiente hostil. Se pasaba horas corriendo para cazar o bien para evitar ser devorado por un depredador. Hoy en día, afortunadamente, el ejercicio no se utiliza para estas situaciones, pero si es usado con fines recreativos y/o para mejorar la salud. ¿Qué cambios fisiológicos suceden en nuestro cuerpo cuando hacemos ejercicio? Es la pregunta que trataremos de responder en el transcurso de este capítulo, con un enfoque por sistemas y mecanismos de regulación (endócrina, nerviosa y local), a fin de conducir a la integración de los temas ya vistos en los capítulos anteriores.

Podemos preguntarnos: ¿Actividad física implica cualquier tipo de ejercicio con igual nivel de esfuerzo? La respuesta es no, existen diferentes tipos de ejercicio físico y diferentes esfuerzos en ellos. Por ejemplo, no es lo mismo salir a correr que levantar pesas. Generalmente ocurrirá que se podrá correr más tiempo del que se puede levantar muchas veces una pesa con mucha carga, es decir, en cada tipo de ejercicio la resistencia será diferente. Entonces, el ejercicio se divide en: *aeróbico*, que permite mayor tiempo de ejercicio, pero a costa de una intensidad más bien leve-moderada (por ejemplo, en el caso de correr), y en *anaeróbico*, en el que el ejercicio será más reducido en tiempo, pero con una intensidad elevada (por ejemplo, levantar un gran peso). Además, clásicamente a largo plazo, el ejercicio aeróbico mejora la capacidad cardiovascular mientras que el anaeróbico genera hipertrofia del músculo esquelético. En este capítulo nos enfocaremos principalmente en el abordaje de la fisiología del ejercicio aeróbico, por ejemplo, correr, nadar, etc.

Estos tipos de ejercicios se explican de acuerdo con el metabolismo del músculo implicado en la obtención de la energía necesaria para su contracción. Resumidamente podríamos decir que el ejercicio aeróbico se produce cuando el músculo esquelético utiliza oxígeno para oxidar la glucosa mientras que durante el ejercicio anaeróbico el músculo produce energía en ausencia de oxígeno y por lo tanto se produce ácido láctico.

Por otro lado, ambos tipos de ejercicio físico inducen cambios fisiológicos a corto plazo, es decir, mientras se realiza la actividad, y en el largo plazo cuando hablamos del ejercicio realizado con frecuencia y sistematizado, conocido como entrenamiento. Al momento de realizar ejercicio ocurren cambios en el metabolismo muscular, en el sistema cardiovascular, respiratorio, endócrino, renal y gastrointestinal, cuyo principal objetivo es proveer de

nutrientes y oxígeno al músculo en actividad al fin de producir energía necesaria para la contracción muscular.

En las secciones siguientes mediante una serie de interrogantes trataremos de responder cómo se orquestan las respuestas fisiológicas de los diferentes sistemas de órganos ante la actividad física.

Al final del capítulo veremos los cambios o adaptaciones que se producen a largo plazo ante el entrenamiento.

Cambios fisiológicos del sistema cardiovascular durante el ejercicio físico

El sistema cardiovascular debe cumplir con la demanda energética del músculo en actividad durante el ejercicio. Al respecto, podemos preguntarnos ¿qué ocurre con el flujo sanguíneo?

El sistema cardiovascular redistribuye el flujo sanguíneo, es decir, mayor volumen sanguíneo por minuto se dirige hacia el músculo esquelético y los sistemas de órganos que deben sostener la homeostasis durante la actividad física, sin que éste disminuya a nivel cerebral o genere isquemia en algún otro órgano. También debe responder a las demandas del hipotálamo en la regulación de la temperatura produciendo vasodilatación a nivel de los vasos cutáneos a fin de disipar el calor generado por la contracción muscular durante el ejercicio.

El aumento del flujo sanguíneo generado por el sistema cardiovascular depende del consumo de oxígeno total, involucra además del consumo del oxígeno por el corazón y el necesario para el músculo esquelético. La siguiente fórmula muestra que el consumo de oxígeno depende directamente del flujo sanguíneo (como se vio en el *capítulo 9*, también llamado volumen minuto o gasto cardíaco) y de la diferencia arterial y venosa de oxígeno según la siguiente ecuación:

$$VO_2 = VM \times D(a-v)$$

Donde:

VO₂: es el consumo de oxígeno

VM: es el gasto cardíaco

D(a-v): diferencia en la concentración de oxígeno arterial y venosa

Como puede verse, el sistema cardiovascular influirá en el aumento del gasto cardíaco a fin de suministrar el oxígeno necesario. Sin embargo, como se verá en la próxima sección, el aporte de oxígeno arterial dependerá del aumento de actividad del sistema respiratorio.

¿De qué depende el VM o gasto cardíaco?

Recuerden que el gasto cardíaco depende de la frecuencia cardíaca y el volumen latido (*ver Capítulo 9*).

Así, sobre esas variables es que actuarán los siguientes 3 mecanismos reguladores:

- **Nervioso.** Por un lado, la respuesta anticipatoria que actuará sobre el sistema cardiovascular antes del inicio del ejercicio es mediada por el sistema nervioso central. Así, la corteza cerebral envía señales al hipotálamo y al bulbo, resultando en la activación del sistema nervio-

so simpático a la vez que desciende el control parasimpático. Por otro lado, el sistema nervioso periférico, por medio del sistema nervioso autónomo (principalmente a través de la división simpática) aumenta el gasto cardíaco de manera refleja. Por ejemplo, si consideramos que vamos a correr, el movimiento y contracción de los músculos de las piernas, producen estímulos detectados por:

- mecanorreceptores ya que detectan los cambios en el movimiento articular,
- metabolorreceptores ubicados en el músculo, detectan los cambios metabólicos,
- barorreceptores presentes en las arterias carótidas y aorta, que detectan cambios de presión.

La activación de estos receptores envía mediante aferencias nerviosas señales hacia el bulbo y la corteza cerebral donde se procesa la información recibida. Luego mediante eferencias del sistema nervioso autónomo se generan cambios que aumentan la actividad de bomba del corazón.

- **Hormonales.** La adrenalina secretada por la médula suprarrenal en respuesta a la actividad simpática generalizada (*sistema simpático-adrenérgico*) es la principal hormona implicada en el aumento del gasto cardíaco.

- **Hemodinámico**

Aumento del retorno venoso

El aumento del gasto cardíaco durante el ejercicio físico se produce, además, mediante tres mecanismos fisiológicos que generan un aumento del retorno venoso induciendo un aumento de la precarga, la cual mediante el mecanismo de *Frank Starling*, aumenta el volumen latido. El primer mecanismo involucrado en el aumento del retorno venoso es el *efecto "bomba" muscular*, generado por la compresión extrínseca de las venas cuando el músculo en actividad se contrae. En el *Capítulo 9* se puede ver el efecto de la precarga sobre el aumento del volumen latido aplicado en el ciclo cardíaco. El segundo mecanismo que contribuye al aumento del volumen sistólico ocurre mediante la venoconstricción producida por la estimulación simpática. Por último, el *efecto "bomba" torácica* se produce cuando el tórax se expande más rápidamente a fin de aumentar la ventilación pulmonar, generando más presión negativa que hace cierto *"efecto sopapa"* en el que se aspira la sangre hacia la vena cava inferior.

Aumento de la contractilidad miocárdica

El aumento del inotropismo aumenta el volumen latido mediante la acción simpático-adrenal (para mayor detalle dirijase a la lectura del *Capítulo 9*). Es importante destacar que el factor más influyente en el aumento del gasto cardíaco en personas no entrenadas es el aumento de la frecuencia cardíaca, ya que el volumen latido aumenta poco. Sin embargo, veremos en la última sección, que el deportista entrenado puede mejorar este parámetro por mecanismos fisiológicos que se activan a largo plazo. En este sentido, el corazón desarrolla una actividad de bombeo más efectiva, es decir, el gasto cardíaco aumenta o se mantiene como resultado de un remodelamiento y aumento de la masa miocárdica conocido como hipertrofia cardíaca.

Retomando la ecuación inicial, podemos deducir que el factor limitante para el aumento del gasto cardíaco es el consumo de oxígeno, es decir, cuando el consumo de oxígeno máximo llega a 60-70%, el volumen latido no aumenta más, y el gasto cardíaco pasa a depender de la frecuencia cardíaca. Entonces, si se genera un aumento excesivo de la frecuencia cardíaca, puede incluso disminuir el volumen latido, ya que implicaría un tiempo en diástole insuficiente y por lo tanto un llenado incompleto.

Respecto a la presión arterial, durante el ejercicio aumenta la presión sistólica mientras que la diastólica puede o no aumentar ¿Ahora bien cuándo aumentará? durante un ejercicio que requiera mucha contracción muscular (por ejemplo levantar pesas) se comprimirán los vasos sanguíneos y esto hará que no haya tanta vasodilatación por lo que aumentará la presión diastólica compensando esta falta de vasodilatación y manteniendo un flujo adecuado (si no aumentase la diastólica, en el periodo diastólico el músculo podría no

¿Sabías qué es una ergometría o prueba de esfuerzo?

Los médicos con frecuencia realizan un electrocardiograma (ECG) a fin de detectar alteraciones de la circulación coronaria (coronariopatías). Sin embargo, puede ocurrir que éstas no se manifiesten en reposo, y aparecen cuando aumenta la demanda de oxígeno miocárdica durante la actividad física. Es por ello, que en las pruebas de esfuerzo se registra el ECG, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, mientras el paciente camina en una cinta o anda en bicicleta fija. Como vimos, el aumento del gasto cardíaco demanda un aumento del flujo coronario. Si el paciente tiene un bloqueo arterial coronario no puede cumplir con las demandas del ejercicio por lo que pueden aparecer señales de agotamiento, aumento de la frecuencia cardíaca máxima y alteración en el patrón de ondas y segmentos del ECG (depresión de las ondas S y T y del segmento ST).

tener suficiente flujo sanguíneo). Esto no sucede en el ejercicio aeróbico en el que la vasodilatación muscular permite conservar la presión diastólica de reposo (aunque si hay un aumento de la presión diferencial por el aumento de la sistólica). Esto trae aparejado una cierta desventaja puesto que si se deja de realizar ejercicio repentinamente esta vasodilatación muscular podría generar un secuestro de la sangre a nivel del músculo y, como el gasto cardíaco vuelve a la normalidad, tendríamos menos sangre disponible para distribuir-la, dando hipotensión arterial.

El flujo sanguíneo local es regulado por metabolitos producidos por el músculo en actividad

Ahora bien, de acuerdo con lo visto hasta ahora, el gasto cardíaco aumenta *¿pero es suficiente para garantizarle al músculo un adecuado flujo sanguíneo a fin de cubrir sus necesidades?* La respuesta es no. Es necesaria la existencia de un aumento de flujo local determinado por 2 factores: 1-contracción y relajación de los músculos, y 2- la vasodilatación arteriolar. Durante la contracción se detiene el flujo, mientras que durante la relajación se genera un aumento del flujo local, (independientemente de la vasodilatación de los va-

sos) en los primeros 10 segundos del ejercicio. Por otro lado, el aumento de flujo debido a la vasodilatación arteriolar local se debe a la producción y liberación de diferentes compuestos que actúan de manera autócrina y/o paracrina sobre el músculo liso arteriolar (Ver *Capítulo 9*). Las principales sustancias liberadas son el óxido nítrico y las prostaglandinas E_2 y H_2 que son producidas tanto por el músculo esquelético como por el endotelio vascular. Por ejemplo, la enzima óxido nítrico sintasa, enzima que sintetiza óxido nítrico, es activada por el calcio liberado en la contracción muscular. A su vez, estos factores actúan en respuesta a otras sustancias tales como la bradiquinina o ATP (liberado por las células musculares en ejercicio) y por la fuerza de cillazamiento o roce de la sangre contra los capilares. Por otro lado, el potasio, la adenosina y el ATP son liberados por el músculo durante la contracción aunque no ejercen un efecto tan contundente como los mencionados anteriormente. Por último, la disminución de oxígeno detectada en el endotelio también produce factores vasodilatadores. Además, la acetilcolina liberada por la motoneurona en la placa motora del músculo esquelético genera una leve vasodilatación.

Uno podría hacer el siguiente razonamiento: *si predomina la activación nerviosa simpática, la cual ejerce un efecto vasoconstrictor, ¿cómo es posible que en el músculo en actividad ocurra vasodilatación?* La respuesta es simple: la liberación de estos factores de acción autócrina y parácrina superan el efecto simpático.

Con respecto a los otros lechos vasculares *¿Ud cree que aumenta el flujo sanguíneo hacia el intestino?* La respuesta es no, ya que al lecho esplácnico (que comprende al tubo digestivo desde el estómago al recto, incluyendo al bazo, hígado y páncreas) junto con el riñón, se les reduce el flujo. Lo mismo ocurre con el flujo sanguíneo hacia aquellos músculos que no están en actividad puesto que ahí no habrá factores locales compensatorios de la actividad simpática. Por otro lado, debido a que el flujo en lechos como el coronario y el cerebral son vitales, no se verán reducidos sus flujos. El lecho tegumentario puede aumentar o disminuir el flujo según la temperatura ambiental. En la **Tabla 18.1** se muestra la redistribución de flujo en un atleta respecto a la situación de reposo. A su vez, la evaporación de sudor (líquido hiposmótico respecto al plasma) también permite la disipación de calor. Sin embargo, si el ejercicio es muy intenso, se disipará calor a través de la piel, pero si la temperatura ambiente es alta, y se ha perdido mucho sudor, el flujo sanguíneo cutáneo disminuye, con el riesgo de padecer una hipertermia con hipotensión. Esto nos lleva a una importante reflexión ¡no haga ejercicio intenso en un ambiente caluroso porque no podrá disiparlo y procure hidratarse!

Tabla 18.1. Redistribución de flujo sanguíneo en reposo y ejercicio intenso en un atleta

Lecho	Reposo		Ejercicio intenso	
	ml/min	%	ml/min	%
Músculo esquelético	1.200	21	22.000	86
Renal	1.100	19	900	4
Esplácnico	1400	24	300	1
Piel	500	9	600	2
Cerebral	750	13	750	3
Coronario	250	4	1.000	4
Otros	600	10	100	0,5
Gasto cardiaco total (VM)	5.800	100	25.650	100

¿El aumento del flujo sanguíneo es suficiente para abastecer de oxígeno al músculo en ejercicio a fin de metabolizar glucosa, lípidos y aminoácidos? Las adaptaciones cardiovasculares deben acompañarse de un aumento en la función del sistema respiratorio como veremos en la siguiente sección.

Cambios fisiológicos durante el ejercicio físico en el sistema respiratorio

Durante el ejercicio, debido al aumento del metabolismo muscular, se incrementa el consumo de oxígeno, y aumenta la producción de CO₂ y H⁺ (debido al ácido láctico). Así, el aumento de la ventilación pulmonar se vuelve algo necesario. De hecho, ya antes del ejercicio hay un aumento de la ventilación (hiperventilación anticipatoria) generada por el sistema nervioso central, que se incrementa conforme avanza la actividad física.

El origen de la hiperventilación pulmonar ocurre por señales provenientes de: 1-el sistema nervioso central (principalmente provenientes del hipotálamo), 2-los quimiorreceptores centrales (aunque con poca influencia), 3-los quimiorreceptores periféricos sensibles al aumento del CO₂ y H⁺ provenientes del aumento metabólico y al incremento de potasio, 4- los mecanorreceptores musculares, nociceptores, metabolorreceptores, entre otros.

Ahora podemos preguntarnos: ¿qué mecanismos están involucrados en el aumento de la ventilación pulmonar?

Quizás suene extraña la pregunta, uno podría decir “*respiro más y ya*” pero hay dos formas de incrementar la ventilación pulmonar: aumentando la frecuencia respiratoria o aumentando el volumen corriente (*Capítulo 10*).

$$VE = VC \times FR$$

Donde:

VE : es la ventilación pulmonar

VC: es el volumen corriente

FR: frecuencia respiratoria

Donde VE es la ventilación pulmonar por minuto, FR la frecuencia respiratoria y VC el volumen corriente. Analicemos las siguientes consideraciones: la frecuencia respiratoria en reposo es entre 12 y 20 respiraciones por minuto mientras que el volumen corriente se suele considerar de 500 ml/min. En individuos jóvenes la FR aumenta hasta 35-45 respiraciones por minuto (aunque en atletas profesionales puede aumentar más), es decir, 2-4 veces lo normal, mientras que el VC puede aumentar hasta 2-3 L representando un aumento de 4-6 veces respecto al estado de reposo. Observando la fórmula de VE podemos pensar que aumentar el VC y la FR tiene el mismo costo fisiológico. Sin embargo, una FR excesiva podría ser incluso contraproducente puesto que impide el llenado total del pulmón, incrementa el gasto energético y fatiga el diafragma. Entonces, a menudo, lo más eficaz es incrementar el volumen corriente. En contraste, cuando el consumo de oxígeno total del organismo sobrepasa el 50-60% del consumo de oxígeno máximo en intensidades leves-moderadas de ejercicio se genera un *patrón taquipneico* en el que aumenta la frecuencia respiratoria en grandes proporciones, mientras que el volumen corriente lo hace pobremente.

La eficiencia del sistema respiratorio durante el ejercicio se refleja en su capacidad para aumentar la ventilación pulmonar a fin de satisfacer las necesidades de O₂, y además eliminar el exceso de CO₂ y ácido láctico metabólicos cuando la intensidad del ejercicio es elevada. Los pulmones sanos responden a la acidosis láctica con un incremento gradual de la ventilación, una disminución de la PCO₂ arterial y el mantenimiento del pH en sangre arterial a niveles normales (*ver Capítulo 22*).

Sin embargo, en ocasiones, en el trabajo más intenso (cercano al agotamiento), la compensación en la ventilación se vuelve sólo parcial, y tanto el pH como la PCO₂ pueden decaer a valores muy por debajo de los observados en reposo. El volumen corriente continúa aumentando hasta que es limitado por receptores de estiramiento pulmonares, lo que sucede en general al llegar a la mitad de la capacidad vital o cerca de ésta. El incremento de la frecuencia a un volumen corriente elevado produce el resto del aumento del volumen en la ventilación.

Podemos preguntarnos *¿qué ocurre con la relación ventilación/perfusión (V/Q) del pulmón?* Como se vio en el *Capítulo 10*, la relación ventilación/perfusión normal es cercana a 1 e indica que casi el 100 % de los alveolos reciben el flujo sanguíneo. Durante el ejercicio intenso, la ventilación aumenta más rápido que el gasto cardíaco entonces el V/Q se incrementa a más de veces 4. Además, en condiciones normales hay una distribución desigual de la relación V/Q: las bases pulmonares tienen menor ventilación en relación con la perfusión. En este sentido, la sangre que pasa por los capilares de las bases tiene una menor oxigenación, mientras que allí el flujo es mayor que en los vértices. En el ejercicio, el aumento del gasto cardíaco podría generar una disminución de la concentración de oxígeno, ya que pasará demasiado flujo sanguíneo por las bases que tienen menor capacidad de oxigenación. Sin embargo, durante el ejercicio el flujo sanguíneo se redistribuye de modo que ocurre una vasoconstricción a nivel de

las bases pulmonares y una vasodilatación a nivel de los vértices generando una mejor relación ventilación/perfusión.

¿Cómo se controla el pH de la sangre durante el ejercicio? ¿De dónde vienen los ácidos?

Durante el ejercicio, las células del organismo producen grandes cantidades de ácidos, resumidos en 3 tipos: los volátiles (dióxido de carbono de los procesos metabólicos), los fijos (ácido sulfúrico consecuencia del metabolismo de aminoácidos) y los orgánicos (lactato consecuencia del metabolismo de glucosa). De estos, los volátiles son los que más abundan, especialmente en ejercicio aeróbico, mientras que en el ejercicio anaeróbico predominan los orgánicos debido a que la glucosa se metaboliza produciendo ácido láctico. El H^+ liberado por el ácido láctico, al reaccionar con el bicarbonato plasmático, produce finalmente CO_2 . El ácido sulfúrico producto del metabolismo de aminoácidos azufrados se produce en menor proporción.

En la **Tabla 18.2** se muestra un resumen de los cambios mencionados del sistema respiratorio. Observe que el flujo aéreo (ventilación minuto) y la relación ventilación/ perfusión aumentan cuanto más aeróbico es el ejercicio físico, a la vez que su eficiencia en condiciones normales se refleja en valores cercanos al de reposo tanto en las presiones de O_2 alveolar y arterial, la presión arterial de CO_2 y del pH de la sangre arterial.

Tabla 18.2. Respuesta respiratoria aguda al ejercicio dinámico en una mujer no entrenada

	Ventilación minuto ml/min	Relación ventilación/perfusión	Presión de O_2 alveolar (mmHg)	Presión de O_2 arterial (mmHg)	Presión de CO_2 arterial (mmHg)	pH arterial
Reposo	6	1	103	100	40	7,4
Caminar rápido	20	2	103	100	40	7,4
Trotar	45	3	106	100	36	7,4
Carrera rápida	75	4	110	100	25	7,32

Transporte de gases

Una vez que nos ocupamos de la ventilación, queda ver si hay algún cambio en la difusión y transporte de oxígeno.

En el músculo en actividad, como consecuencia de su alto metabolismo, se produce un aumento de: 1- la concentración de H^+ (pH más ácido), 2- la concentración de dióxido de carbono y 3- la temperatura por encima de los $37^\circ C$ debido a la producción de calor por la contracción muscular. Cuando la sangre arterial cargada de oxígeno llega al músculo activo, mediante los capilares musculares, se produce el intercambio gaseoso. El oxígeno unido a la hemoglobina (Hb) presente en los eritrocitos difunde hacia las células, es decir, la Hb pierde afinidad por el oxígeno, gracias a los efectos producidos por el aumento de la concentración de CO_2 , pH más ácido y aumento de la temperatura. Esta disminución de la afinidad de la Hb por el oxígeno explica el *efecto Bohr*, característico del músculo esquelético. Como se vio en el *Capítulo 10*, la

curva de disociación de la Hb (Saturación de la Hb vs PO_2) se desplaza hacia la derecha, es decir, aumenta la P_{50} y permite ceder con mayor facilidad el oxígeno al músculo.

Hasta aquí hemos descripto que el músculo recibe suficiente oxígeno y flujo de sangre a fin de llevar a cabo sus procesos metabólicos, sumado a que tiene la capacidad de regular la eliminación de los desechos producto de tales procesos.

A continuación, trataremos de responder a los siguientes interrogantes: *¿Qué mensajeros son responsables durante la actividad física de: la movilización de los depósitos energéticos (lípidos y glucógeno)?*

Sistema neuroendócrino

El aumento o disminución de hormonas o neurotransmisores influirá sobre los efectos fisiológicos del ejercicio.

Durante el ejercicio las concentraciones plasmáticas de catecolaminas aumentan. Como se vio en el *Capítulo 7*, la noradrenalina proviene en su mayoría del sistema nervioso simpático actuando a nivel local y un porcentaje menor (10-20%) difunde al plasma, mientras que la adrenalina aumenta como resultado de la estimulación simpática de la medula adrenal. Los efectos de las catecolaminas a nivel del músculo son: 1- aumento de la fuerza muscular, 2- de la resíntesis de fosfocreatina y ATP con el consiguiente aumento del rendimiento muscular, 3- de la glucogenólisis muscular y hepática y 4- lipólisis. Actualmente, es controversial si la degradación del glucógeno hepática inducida por catecolaminas sería indirecta, es decir, al producir vasoconstricción, produce un descenso de la presión de oxígeno. Por otro lado, la adrenalina estimula la vasoconstricción generalizada, el aumento del gasto cardiaco y la ventilación pulmonar. Cabe aclarar que el sistema simpático-adrenérgico se activa especialmente en ejercicios intensos con consumo de oxígeno de aproximadamente 70%, por lo cual sus efectos se acentuarán en esas condiciones.

La movilización de los depósitos de energía, como vimos de glucógeno, supone un aumento de la glucemia acompañada de un aumento de la concentración de insulina plasmática. Sin embargo, la estimulación simpática inhibe la secreción de insulina durante el ejercicio. Afortunadamente, el aumento de la glucemia induce la translocación de los transportadores de glucosa (GLUT4) hacia el sarcolema de las fibras musculares (importantes para el ingreso de glucosa y su posterior metabolismo) independientemente de la estimulación con insulina.

Sabiendo esto podríamos preguntarnos: *¿Cuál es la importancia fisiológica de la disminución de insulina durante el ejercicio?* El descenso de esta hormona garantiza que aquellas células del organismo que dependen de insulina para la entrada de glucosa, no la absorban de manera que el músculo en actividad puede abastecerse de ella para obtener energía.

Los efectos generados por el ejercicio en las hormonas hipofisarias son los siguientes:

- aumento de la concentración de la hormona de crecimiento produciendo una disminución del consumo de glucosa lo cual hace que el músculo no agote sus reservas y que otros tejidos

no consuman tanta glucosa. También estimula la lipólisis favoreciendo que se consuman los lípidos en reemplazo de glucosa, aumentando la resistencia física.

- los niveles de prolactina también se elevan induciendo una disminución de la liberación de las gonadotropinas. Este efecto es responsable del desarrollo de amenorrea y oligospermia en mujeres y varones deportistas, respectivamente.

- El sistema ACTH-cortisol aumenta principalmente durante ejercicios de alta intensidad. Piense que el cortisol es la hormona del estrés que aumenta la disponibilidad de metabolitos como la glucosa, por lo cual parecería razonable su aumento.

- Las demás hormonas como la TSH y las hormonas tiroideas o las hormonas femeninas están aumentadas en el ejercicio, aunque su importancia fisiológica aún no se conoce, mientras que otras como FSH, LH y andrógenos se mantienen en valores normales. De las demás hormonas hay pocos estudios que valoren su importancia, excepto las hormonas renales que se expondrán en la siguiente sección. Antes, vamos a mencionar un tema particular.

El músculo esquelético es un órgano endócrino atípico

Generalmente, se considera como órgano endocrino a las glándulas que producen las hormonas anteriormente mencionadas. Sin embargo, se ha demostrado que el músculo también responde como un órgano endócrino en respuesta al ejercicio. A modo de resumen expondremos las funciones que tiene este músculo endócrino.

La función endócrina del músculo se debe a que libera *mioquinas* (hormonas provenientes del músculo) durante el ejercicio, las cuales tienen varios efectos: 1-hipertrofia muscular, 2-aumento de la producción de glucosa desde el hígado, 3-producción de cortisol desde las glándulas suprarrenales, con efectos antiinflamatorios al disminuir el TNF e incrementar la IL-10 (que es una citoquina antiinflamatoria), 4-mejora de la función endotelial y revascularización en vasos sanguíneos, 5-aumento de la angiogénesis en músculo esquelético, 6-aumento de la sensibilidad de insulina al péptido similar a glucagón (GLP-1), 7-estimulación de la formación ósea, 8-aumento de la captación de glucosa mediada por insulina, 9-inducción de la reparación, regeneración y diferenciación muscular, 10-disminución de la masa de tejido adiposo y grasa visceral, entre otras. Este tema se desarrolla en el *Capítulo 20*.

Cambios del sistema renal durante el ejercicio

Como se mencionó anteriormente, el riñón es uno de los órganos afectados por el aumento de la actividad simpático-adrenérgica durante el ejercicio, ya que induce una disminución del flujo sanguíneo renal. Esta disminución, sin embargo, no afectará al filtrado glomerular que se mantendrá constante hasta que el ejercicio alcance una intensidad de 140 latidos por minuto donde empieza a disminuir (aunque siempre en menor medida que el flujo sanguíneo renal). Esto se puede explicar debido a que se produce una vasoconstricción de la arteriola eferente

más intensa que la aferente, manteniendo el filtrado glomerular hasta que la contracción de la arteriola aferente se incrementa lo suficiente para disminuir la filtración en ejercicios intensos.

Por otro lado, el volumen de orina (diuresis) disminuye debido al aumento de la secreción de la hormona antidiurética (ADH) principalmente en respuesta a ejercicios intensos. Los estímulos para la liberación de ADH son: 1-aumento de la angiotensina II y el sistema simpático-adrenérgico y, 2- aumento de la osmolaridad plasmática como consecuencia de la pérdida excesiva de sudor durante el ejercicio. Recuerde que el sudor es un líquido hipotónico por lo que al salir del cuerpo deja en el plasma menos agua y más solutos, es decir, ante una severa sudoración aumenta la osmolaridad plasmática.

También se produce una retención de sodio y cloro. Recordemos que ocurre una disminución en el flujo renal y, sumado a un aumento de la actividad del sistema simpático-adrenérgico, generará la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La angiotensina II estimula la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal y la aldosterona absorberá sodio a la vez que excreta protones y potasio (aunque es de esperar que esta última se active solo en ejercicios prolongados debido a su necesidad de sintetizar proteínas para ejercer su acción). Por otro lado, el sistema simpático-adrenérgico también aumenta la absorción de estos iones y la disminución del filtrado glomerular (en ejercicios intensos) los retiene al no dejarlos pasar a los túbulos de la nefrona.

Cambios del sistema digestivo durante el ejercicio

Este sistema tiene grandes cambios especialmente en ejercicios intensos lo que coincide con la fisiología del sistema simpático-adrenal. Durante el ejercicio intenso, disminuye la secreción gástrica (en individuos normales), el vaciado gástrico, la motilidad intestinal e incluso la absorción de nutrientes, principalmente debida a la disminución del flujo sanguíneo en el lecho esplácnico. Sin embargo, esta respuesta es menos frecuente durante el ejercicio moderado, en el cual no se observan cambios en la secreción gástrica e incluso aumenta la motilidad intestinal. Se cree que por efecto mecánico el ejercicio estimula la contracción de la pared muscular abdominal aumentando su peristalsis.

Músculo esquelético: tipos de fibras musculares y metabolismo energético

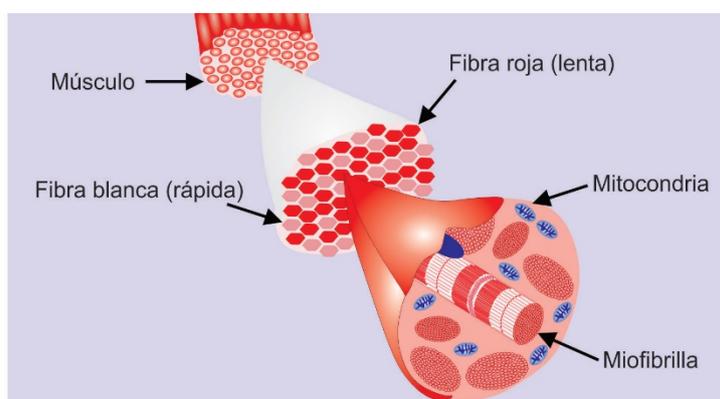
El músculo esquelético es un órgano clave para el ejercicio físico. Como ya habrá visto en el *Capítulo 6*, el músculo esquelético está regulado por el sistema nervioso somático, por lo cual su movimiento es voluntario (dejando de lado aquellos que se producen por el mecanismo de arco reflejo). Este movimiento depende de la inervación por *motoneuronas* cuyos axones emergen del asta anterior de la médula espinal. Cada motoneurona inerva un conjunto de fibras musculares y a este complejo motoneuronas-fibras se le llama *unidad motora*. La impor-

tancia de la unidad motora se debe a que permite regular la fuerza generada gracias a que, a mayor reclutamiento de unidades motoras, mayor será la fuerza ejercida por el músculo.

En el ser humano, todos los músculos tienen porcentajes variables de fibras musculares de contracción rápida y lenta. Por ejemplo, el músculo gastrocnemio, tiene mayoritariamente fibras de contracción rápida lo que le confiere la capacidad

En la **Figura 18.1** se muestra un esquema general de la composición de fibras musculares presentes en un fascículo, de acuerdo con el aspecto de sus fibras (rojas, blancas e intermedias) según poseen o no mioglobina, a la velocidad de contracción, resistencia a la fatiga y su metabolismo energético.

Figura 18.1. Características principales de las diferentes fibras musculares



Tipo de fibras	Fuerza de contracción	Velocidad de contracción	Resistencia a la fatiga	Metabolismo predominante
I	Baja	Lenta	Alta	Aeróbico
Ila	Intermedia	Intermedia	Intermedia	Aeróbico-Anaeróbico
Iix	Alta	Rápida	Baja	Anaeróbico

En la parte superior se muestra un esquema de la estructura general del músculo esquelético, cuyas fibras musculares pueden ser del tipo I, Ila y Iix.

Ahora bien, el músculo en actividad necesita de energía. Recordemos que, durante la contracción, cada cabeza de miosina consume una molécula de ATP por cada vez que se flexiona sumado al consumo de las bombas de calcio. Entonces, la glucosa proveniente del catabolismo del glucógeno intramuscular o bien de la sangre, puede ser metabolizada por la vía aeróbica (mitocondrial) o bien anaeróbica (dando ácido láctico) constituye la principal fuente de ATP durante el ejercicio físico. En un ejercicio prolongado, la oxidación de los lípidos proveniente de los adipocitos del tejido graso, o bien del mismo músculo esquelético también contribuye al aporte de energía para el músculo activo, retrasando su fatiga (la cual, energéticamente hablando, depende del glucógeno intramuscular) y. Por otro lado, en los primeros segundos de actividad muscular los principales suministros de energía son el ATP intracelular y la fosfocrea-

tina que, en conjunto, forman el *sistema de fosfágenos*. Ahora iremos paso a paso describiendo los cambios metabólicos del músculo.

¿De dónde obtiene la energía el músculo?

Sistema de fosfágenos

Durante los primeros segundos del ejercicio no es necesario producir ATP puesto que cierta concentración intracelular de ATP se encuentra en el citoplasma del músculo. Sin embargo, esta concentración disminuye rápidamente ó lo permite un promedio de 5 segundos de actividad muscular dependiendo de la intensidad del ejercicio que se realice.

Entonces, mientras se está agotando el ATP, el ADP generado activa a la creatina quinasa que es una enzima encargada de transferir un grupo fosfato de la fosfocreatina al ADP, reponiendo así el ATP. ¿Qué es la fosfocreatina? Simplemente un compuesto nitrogenado derivado de aminoácidos que se encuentra en algunos tipos de células (músculo esquelético, miocardio, neuronas, entre otros) cuya función es aportar energía por corto tiempo. Esto es importante ya que luego de 10 segundos de actividad del músculo esquelético ya se habrá agotado la creatinina (incluso algunos dicen que luego de 2 segundos de actividad intensa se agota).

Queda claro que el sistema de fosfágenos solo sirve para dar el “*sprint*” inicial para la actividad muscular y es por ello que necesita del metabolismo anaeróbico láctico (a diferencia del sistema de fosfágenos que es anaeróbico aláctico ya que no forma ácido láctico).

Consumo de glucosa: metabolismo anaeróbico láctico vs metabolismo aeróbico

En reposo el músculo esquelético consume principalmente ácidos grasos pero, cuando se empieza a realizar ejercicio, su consumo no aumenta con la suficiente velocidad para satisfacer las demandas energéticas inmediatas y es así como se recurre a la glucosa (sumado al sistema de fosfágenos ya mencionado).

La glucosa, como ya saben (*ver Capítulo 16*), se almacena en el músculo en forma de glucógeno y es de él que, en principio, se obtiene este metabolito. Ahora, al inicio del ejercicio (los primeros 2 minutos aproximadamente), aún no se llegan a producir los cambios cardio-respiratorios necesarios para generar un aumento del suministro de oxígeno al músculo, y es por eso que gran parte de esta glucosa oxidada no podrá entrar en la vía aeróbica sino que se generará lactato produciendo solo 2 ATP neto por glucosa (recuerde la diferencia con los 36 ATP que se generan en la vía aeróbica) por lo que se consume en gran cantidad disminuyendo los niveles de glucógeno intramuscular rápidamente.

Esto empieza a ser un problema ya que si se sigue por esta vía anaeróbica se gastaría rápidamente el glucógeno y, más aún, aumentaría el ácido láctico, conduciendo a la fatiga muscular en poco tiempo. Así, a fin de solucionar el primer problema es que la adenosina monofosfato (AMP) quinasa induce la translocación de los transportadores de glucosa (GLUT4) hacia la membrana plasmática de las fibras musculares durante el ejercicio. La relevancia fisiológica de la translocación de los GLUT4 se debe a que este mecanismo es independientemente de los

niveles de insulina, permitiendo la entrada de glucosa extracelular al músculo para su metabolismo oxidativo, y como usted ya puede deducir el ejercicio constituye una estrategia terapéutica beneficiosa para el tratamiento de la glucemia en aquellas personas que no producen insulina o tienen resistencia a la misma. Dicho esto, debemos evitar la ingesta de alimentos inmediatamente antes de hacer ejercicio ya que la insulina actuará generando acciones opuestas que luego veremos en la sección del sistema endócrino.

La glucosa extracelular a su vez puede provenir de: la ingesta de alimentos, del glucógeno hepático o bien de la gluconeogénesis, es decir de la síntesis de glucosa a partir de ciertos aminoácidos, ácido láctico, entre otros. Cualquiera fuese la fuente, el consumo de glucosa extracelular comenzará luego de iniciarse el consumo de glucógeno, y se incrementará con el tiempo de actividad física.

¿Y qué hacemos con el lactato? Bueno, una vez superados los 2 minutos aproximadamente empieza a preponderar el metabolismo aeróbico, conduciendo a una disminución de la producción de ácido láctico, aunque nunca se deja de producir. El ácido láctico en el ejercicio prolongado entra en el *ciclo de Cori* que consiste, brevemente, en una secuencia de eventos y reacciones químicas, compuestas por: 1- la salida del lactato del músculo que viaja por la sangre, 2- la entrada del lactato al hígado, en el cual sufre el proceso de gluconeogénesis, es decir, el lactato se convierte en glucosa, 3- la glucosa formada viaja por la sangre y entra nuevamente en el músculo, reponiendo la glucosa que se consumió previamente para formar ácido láctico sin necesidad de que el músculo gaste ATP.

Consumo de lípidos y proteínas

Ahora bien, hemos visto hasta ahora que la glucosa se consume por metabolismo aeróbico, pero ¿podemos realizar ejercicio prolongado dependiendo sólo de la glucosa? La respuesta es no. Se estima que en 20 minutos agotaríamos todas las reservas hepáticas de glucosa y, como la fatiga depende de las concentraciones de glucógeno intramuscular, no demoraríamos mucho en fatigarnos. Así, aproximadamente a los 20 minutos de ejercicio físico, adquiere importancia el metabolismo de lípidos como se explicará a continuación.

Mediante la oxidación de los triglicéridos provenientes de los adipocitos del tejido adiposo mediante la enzima lipoprotein lipasa se producen ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos son transportados por la sangre mediante la unión con la albumina plasmática hacia el músculo, mientras que el destino del glicerol es: 1- la entrada al músculo donde sufre glucólisis, o bien 2- la entrada al hígado convirtiéndose en glucosa por la gluconeogénesis. Es importante destacar que durante los ejercicios de alta intensidad, cobra gran relevancia el consumo de los ácidos grasos provenientes del músculo ejercitado (intramusculares) y casi nada de ácidos grasos extracelulares, es decir, como aquellos provenientes del adipocito.

En relación al metabolismo de las proteínas como fuente de energía haremos a continuación, un breve resumen. Para empezar, solo se utilizan como sustratos energéticos aquellos aminoácidos de proteínas musculares no contráctiles tales como: como valina, aspartato y glutamato, mientras que otros como aspartato, alanina y glutamato no son tan importantes. Por

otro lado, aminoácidos en sí mismo: no tienen mucha relevancia antes de los 60 minutos de ejercicio. Además, su consumo excesivo es una causa de fatiga puesto que también intervienen reponiendo los intermediarios del ciclo de Krebs entonces si consumimos los aminoácidos nos quedamos con menos capacidad de metabolizar por la vía aeróbica. Por último, parte de estos aminoácidos (clásicamente, la alanina) se dirige al hígado a fin de ser utilizado como sustrato en la gluconeogénesis.

Para finalizar con la parte de músculo y metabolismo es necesario aclarar que si bien se expuso a modo *“línea de tiempo”* cómo se consumen los sustratos, lo que en realidad ocurre es que todos se están consumiendo, solo que predomina el uso de un sustrato por sobre otro en determinados momentos (aunque vale aclarar que los aminoácidos no predominan en casi ninguna circunstancia, quizás sólo aumenta su utilización cuando la persona que hace ejercicio no tiene reservas de glucógeno en el músculo). Por otro lado, hay que notar que los lípidos no son los limitantes en el ejercicio sino que el limitante en el ejercicio prolongado es el glucógeno y los lípidos solamente sirven para retrasar el consumo completo de glucógeno por parte del músculo.

Fatiga muscular: ¿Qué es y qué factores la producen?

La fatiga muscular es “la incapacidad de mantener la potencia requerida (resultante de la contracción del músculo contra una carga), junto con una reducción tanto de la fuerza como de la velocidad de acortamiento”. Esto lleva a que se produzca un menor rendimiento físico.

Los factores que intervienen en la fatiga se dividen en centrales y periféricos. Por centrales se hace referencia a aquellos en los que interviene el sistema nervioso central. Éste es el responsable de la fatiga disminuyendo los impulsos de las motoneuronas ¿Qué cosas influyen en la disminución o no de estos impulsos? Actividades repetidas, baja estimulación externa (es por ello que las hinchadas en verdad ayudan al deportista al estimular estas motoneuronas vía sistema nervioso central), entre otros.

Por otro lado, los factores periféricos (más comunes que los centrales como causa de fatiga) son los siguientes:

- La fatiga de alta frecuencia en la que, especialmente las fibras tipo II, con el ejercicio intenso se genera una entrada de sodio y salida de potasio que no puede reponer con suficiente velocidad la bomba de sodio-potasio generando una pequeña despolarización suficiente para inactivar a los canales de sodio y calcio regulados por voltaje, reduciendo así la fuerza muscular.
- 2-La fatiga de baja frecuencia que se produce más en las fibras tipo I durante ejercicios prolongados en los que se inhibe la SERCA haciendo que disminuyan las reservas de calcio en el retículo sarcoplasmático generando un menor incremento de la concentración del mismo en el espacio intracelular y así produce la fatiga.

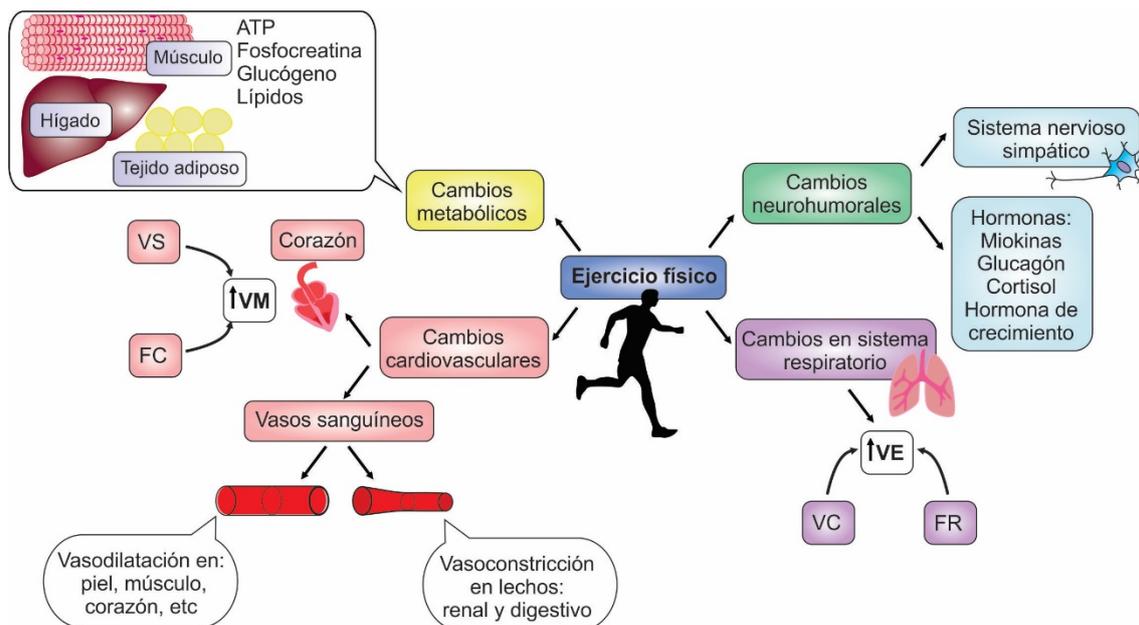
- Por depleción de ATP, además de lo que conlleva la disminución de energía, también se genera una inhibición del receptor de rianodina disminuyendo la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático.

- La acumulación de ácido láctico también genera alteración en el músculo, especialmente en la acción ATPasa de la miosina reduciendo la velocidad de contracción.

- La depleción del glucógeno, ya mencionada anteriormente, influye especialmente en ejercicio de intensidad moderada aunque también en ejercicios de intensidad alta produciendo fatiga en unos minutos.

Hasta aquí, hemos visto los cambios que se producen mientras se realiza actividad física, los cuales se resumen en la **Figura 18.2**.

Figura 18.2. Principales modificaciones generadas durante el ejercicio físico



VM: volumen minuto cardiaca; VS: volumen sistólico; FC: frecuencia cardiaca; VE: ventilación pulmonar, VC: volumen corriente; FR: frecuencia respiratoria.

Ahora solo quedaría responder **¿Cuáles son los cambios fisiológicos (adaptaciones) que ocurren en respuesta a un entrenamiento?**

Cambios a largo plazo

Cuando el ejercicio se repite de forma habitual genera cambios a largo plazo. Estos ocurren en sintonía con los cambios que ocurren mientras se realiza una actividad física a fin de disminuir el esfuerzo del organismo y mantener la homeostasis.

Según el tipo de ejercicio que se realice, se producirán adaptaciones a nivel del músculo. En el músculo esquelético, el ejercicio anaeróbico o de alta intensidad produce un aumento de la masa muscular conocida como hipertrofia muscular. Por ejemplo, un levantador de pesas. Además, se modifica la cantidad y tipo de fibras que componen el músculo según el tipo de ejercicio, por ejemplo: los músculos de las piernas de un corredor probablemente tiene más

fibras rojas resistentes a la fatiga (aunque dependiente de oxígeno), mientras que un levantador de pesas tiene fibras blancas de contracción más veloz.

El conjunto de cambios ocurridos en el sistema cardiovascular son también conocidos. El corazón disminuye su frecuencia cardiaca en reposo y aumenta el volumen sistólico. El desarrollo de hipertrofia cardiaca es frecuente en deportistas entrenados, es decir, el aumento de la masa ventricular es responsable del aumento del volumen sistólico y del gasto cardiaco durante el ejercicio. Además, estos cambios están acompañados de la formación de nuevos vasos en el corazón y en el músculo esquelético, contribuyendo a un mayor aporte de metabolitos y oxígeno. La presión sistólica y diastólica también cambia, disminuyendo en reposo.

En el sistema respiratorio ocurren cambios en la musculatura diafragmática obteniendo mayor fuerza y resistencia. En deportistas la ventilación máxima aumenta, además de que, en reposo, los quimiorreceptores muestran menor sensibilidad a la hipoxia e hipercapnia indicando que son más resistentes ante estas condiciones.

Otras adaptaciones a nivel sanguíneo incluyen: -disminución del volumen plasmático luego del ejercicio consecuencia de la deshidratación por lo que una de las adaptaciones que ocurrirá en los primeros días es un aumento del volumen plasmático. -pequeña destrucción de glóbulos rojos, en deportistas de alta intensidad, que vía eritropoyetina, produce un aumento de glóbulos rojos como respuesta compensadora. Ahora, el aumento del volumen plasmático es superior y más precoz que el aumento de glóbulos rojos con lo que tendremos una pseudoanemia fisiológica del deportista y, si bien uno podría pensar que esto dificulta el transporte de oxígeno, en realidad disminuye la viscosidad de la sangre permitiendo una mejor llegada de la sangre a los tejidos periféricos (de importancia acá el músculo).

El sistema inmune se pone en actividad en cada entrenamiento que conlleve la realización de fuerza ya que esto genera microtraumatismos y ello produce una inflamación que estimula procesos de angiogénesis y reparación colaborando con la hipertrofia muscular. Sin embargo, si el esfuerzo es muy intenso genera una inflamación crónica disminuyendo el rendimiento físico pudiendo incluso afectar sistémicamente bajo la forma de una inmunodepresión.

Para el sistema neuroendocrino el cambio más importante es la disminución en la actividad del sistema simpático-adrenérgico que conlleva a otras modificaciones (ya sea en la frecuencia cardiaca, ya sea en los órganos endocrinos). Así, por ejemplo, la insulina no disminuye con tanta intensidad en las personas entrenadas durante el ejercicio pero disminuye la sensibilidad de la insulina en el músculo durante el mismo (en reposo la sensibilidad esta aumentada) haciendo que sus efectos sobre el músculo no sean tan importantes al momento de hacer ejercicio. Los efectos en el glucagón y GH son similares (disminuyen su secreción en entrenamiento). La ACTH aumenta en ejercicio mientras que el cortisol no lo hace tanto en aquellos entrenados (esto permite mantener el entrenamiento por más tiempo ya que si no generaría un agotamiento de la glándula suprarrenal). La FSH y LH disminuyen sus pulsos e incluso el pico ovulatorio en las mujeres.

Finalmente se debe aclarar que el entrenamiento, más allá de estas adaptaciones fisiológicas, disminuye el riesgo cardiovascular y diabetes, aumenta la masa ósea, disminuye el estrés

e incluso mejora el estado de ánimo por lo que siempre es recomendable realizar una actividad física adaptada a las posibilidades de cada uno.

El estudiante puede encontrar material audiovisual referido al tema en los siguientes links <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76274>, <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76276>, <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/76278>, realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología Dra. Alejandra Yeves.

Referencias

Boron,W y Boulpaep, E. (2017). Fisiología médica. España: Elseiver.

López Chicharro, J y Fernández Vaquero, A. (2008). *Fisiología del ejercicio*. España: Panamericana.

Tresguerres, JAF. (2010). *Fisiología humana*. España: McGraw-Hill

CAPÍTULO 25

Crecimiento y desarrollo normal

María Paz Zoroza y Verónica Celeste De Giusti

El crecimiento es el proceso biológico más característico de la edad pediátrica y se extiende desde la concepción hasta la finalización de la maduración esquelética y sexual. El cambio progresivo de la talla y ritmo madurativo están determinados por multitud de mecanismos. Entre ellos podemos mencionar a factores genéticos y epigenéticos que interactúan a lo largo de todo el proceso de crecimiento con factores ambientales intrínsecos y extrínsecos. En conjunto, el estudio de estas interacciones complejas abarca conocimientos que exceden los contenidos de Fisiología de este libro, por lo tanto, en el presente capítulo intentaremos integrar los diferentes sistemas fisiológicos que hemos desarrollado en esta obra, abordando el tema de una manera integral.

El objetivo del presente capítulo es poder plantear, en base al funcionamiento normal de los diferentes órganos y tejidos, cual o cuales pueden ser las consecuencias de una alteración en su función, que impliquen una variación en el crecimiento y desarrollo normal.

Como ocurre para la mayoría de las patologías, es indispensable conocer el funcionamiento normal del órgano o sistema en cuestión. En este caso, el conocimiento del patrón de crecimiento normal y de sus factores reguladores, ya sea genéticos, nutricionales, infecciosos, endocrinológicos, psicológicos, etc, es fundamental para poder pensar y detectar una situación patológica.

También hay que tener en cuenta que al hablar de crecimiento nos referimos al aumento de tamaño y número celular (es decir, hipertrofia e hiperplasia respectivamente) y al hablar de desarrollo nos referimos a la diferenciación y maduración celular para constituir tejidos, órganos y aparatos.

Componente fetal-primera infancia

Es el período que abarca desde la mitad de la gestación hasta los 2-3 años. El crecimiento fetal depende por un lado de la genética y por otro del espacio que tenga para crecer y de la nutrición. Es decir que, en ausencia de anomalías genéticas, el crecimiento intrauterino se basa fundamentalmente en el tamaño uterino, en la función placentaria, que regula el aporte de oxígeno y nutrientes, dependientes a la vez de la madre.

Los mecanismos hormonales que regulan el crecimiento fetal son, en gran medida, desconocidos. La insulina y el sistema de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFs – *insulin-like growth factors*–), especialmente IGF-1 e IGF-2, parecen tener un papel relevante.

Es importante resaltar que, como vamos a ver más adelante, a diferencia de lo que ocurre en la vida postnatal, durante la cual la producción de IGFs se produce en respuesta a la hormona de crecimiento (GH), en la etapa fetal, la producción de IGFs es independiente de la misma.

En la etapa extrauterina, y a medida que nos acercamos a los 2- 3 años, los principales determinantes del crecimiento normal son el nutricional, como venía siendo, pero se suman con cada vez mayor relevancia, el componente genético y el eje GH-IGF.

Componente prepuberal o de la segunda infancia

Durante el período prepuberal, el principal regulador del crecimiento es la carga genética o conjunto de genes (conocido como genotipo) del individuo.

A nivel endocrinológico, el principal regulador durante el período prepuberal es el eje GH-IGFs. No obstante, hay diversas hormonas cuyos ejes de regulación y función deben funcionar correctamente. Entre ellas podemos destacar el rol de la insulina como hormona esencialmente anabólica, las hormonas tiroideas, regulando no sólo el crecimiento físico, sino también el desarrollo cognitivo, las hormonas de la corteza suprarrenal, la parathormona y su regulación del metabolismo óseo y la vitamina D, entre otras.

Componente puberal

La pubertad es un proceso meramente físico, en el que los niños se transforman en personas sexualmente maduras, y que coincide con el período conocido como adolescencia. En esta etapa, el crecimiento no es simultáneo sino secuencial: primero aumenta el tejido adiposo, y posteriormente el esquelético y el muscular. Tampoco es armónico, sino por segmentos: primero manos y pies, luego miembros y por último tronco.

El componente puberal se suma al prepuberal a una edad variable, que es determinada por el genotipo. Su aparición se manifiesta claramente por un cambio en la curva de crecimiento, conocido comúnmente por el *“estirón o empuje puberal”*. En las niñas, la aparición del botón mamario (lo que se conoce como telarca) marca el inicio puberal, a una edad media de 10,5-11 años, y suele coincidir con el mencionado *“estirón puberal”*. En los varones, el inicio de la pubertad lo marca el incremento del volumen testicular (lo que se conoce como gonarca), que se produce a una edad media de 11,5-12 años. A diferencia de las niñas, el estirón puberal en los niños se inicia aproximadamente un año después. Una vez que se llega a ese pico de desarrollo puberal, hay una brusca desaceleración que culmina con el cierre epifisario.

Los principales determinantes de este crecimiento en la etapa puberal son las hormonas sexuales (estrógenos en el caso de las mujeres, testosterona en el caso de los hombres). Dichas hormonas no sólo tienen un efecto anabolizante por sí mismas, sino que también incrementan la secreción de hormona GH. También son las responsables del cierre de los cartílagos de

crecimiento y de la finalización de este período de crecimiento, aproximadamente entre los 21 años para los varones y los 17 años para las mujeres.

Además de este crecimiento más bien físico, en esta etapa comienza a aparecer el desarrollo sexual, que consiste en la maduración de órganos sexuales, la aparición de caracteres sexuales secundarios y la capacidad reproductiva. En la mujer aparece la menarca (a los 12,5 años aproximadamente). También, hay un desarrollo a nivel cerebral, cognitivo, emocional y sociofamiliar.

A modo de resumen, en la **Figura 19.1** se enumeran los principales determinantes del crecimiento normal según la etapa de la vida.

Figura 19.1. Determinantes del crecimiento normal

Etapa	Primera infancia	Segunda infancia o prepuberal	Puberal
Edad	Fetal (a mitad de la gestación) hasta 2-3 años	3 a 10,5 años	niñas: 10,5-11 años hasta 17 años niños: 11,5-12 años hasta 21 años
Determinantes del crecimiento	 <ul style="list-style-type: none"> -Genético -Tamaño del útero -Función placentaria  <ul style="list-style-type: none"> -Nutricional 	Genotipo	Genotipo
Hormonas	GH, IGF1 e IGF2	-GH, IGF1 e IGF2 -Insulina -Tiroideas -Hormonas de la corteza suprarrenal -PTH -Vitamina D	-Estrógenos en mujeres (botón mamario) -Testosterona en varones (aumento testicular) -GH

GH: hormona de crecimiento, IGF1, IGF2: factores de crecimiento semejantes a la insulina tipo 1 y tipo 2, PTH: parathormona.

¿Qué factores determinan el crecimiento de un individuo?

Factores genéticos

La dotación genética interviene en la talla del recién nacido en un 40%, ya que los principales determinantes en esta etapa son los medioambientales. Sin embargo, en lo que respecta a la talla definitiva adulta, la genética representa un 80% del total de los factores intervinientes.

Factores nutricionales

Para un correcto crecimiento es fundamental una adecuada alimentación. Como ya hemos desarrollado en el *Capítulo 13*, la dieta debe ser completa, y ese término se refiere no sólo a los macronutrientes, sino también a los micronutrientes, como las vitaminas y los minerales. Tam-

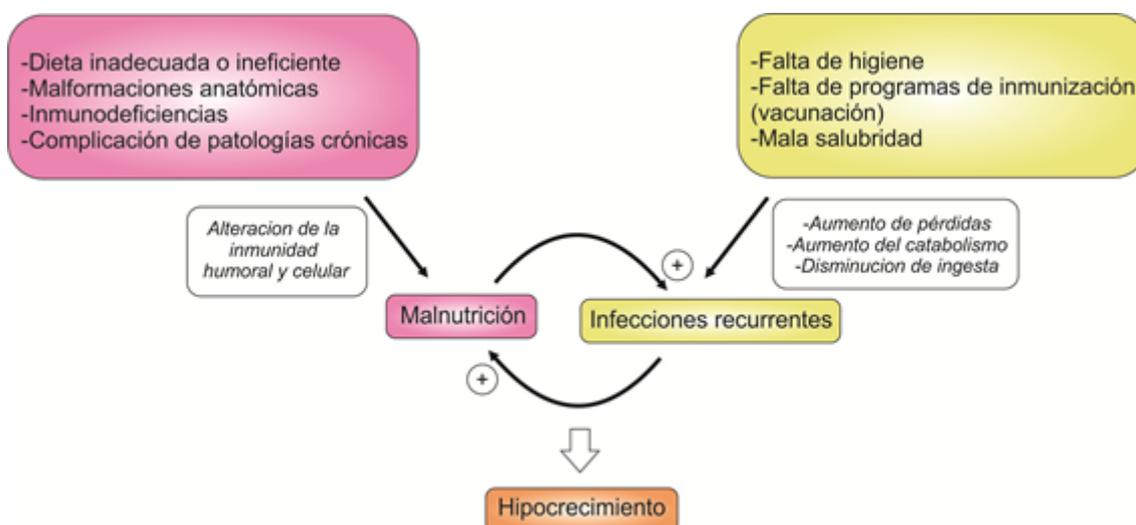
bién fue explicado en el *Capítulo 12* que el tipo de alimentación determina la microbiota, y ésta a la vez determina la función del organismo.

Por lo tanto, una deficiencia en el crecimiento normal demanda en primer lugar, el estudio exhaustivo del tipo de alimentación del individuo. Es importante recordar aquí que el peso corporal de manera aislada no es un correcto indicador del tipo de nutrición de una persona, ya que hay diversos casos de malnutrición, en los cuales existe aumento de peso corporal y déficits de micronutrientes.

Factores infecciosos

Los procesos infecciosos y parasitarios, especialmente gastrointestinales, actúan de manera sinérgica con la malnutrición en la génesis del fracaso de crecimiento. Hay que recordar que muchos de los parásitos alojados en el sistema digestivo consumen los nutrientes ingeridos para su propio crecimiento. Entre las parasitosis más frecuentes se encuentra la giardiasis, altamente transmisible por el agua y alimentos mal lavados. También las infecciones recurrentes pueden reflejar la existencia de malformaciones anatómicas que predispongan al crecimiento microbiano o inmunodeficiencias subyacentes, contribuyendo al enlentecimiento del crecimiento normal. En la **Figura 19.2** se muestran las posibles causas que inducen malnutrición e infecciones, y como ambos se retroalimentan positivamente conduciendo al hipocrecimiento.

Figura 19.2. *Relación sinérgica entre la malnutrición y las infecciones que determinan disminución en el crecimiento*



En rosa algunos factores que determinan malnutrición, en amarillo las infecciones recurrentes. El signo (+) representa la potenciación de ambos procesos, determinando el hipocrecimiento.

Factores medioambientales

Tales como vivienda inadecuada, hacinamiento, falta de agua potable y saneamiento ambiental, falta de estimulación, entre otros

Factores gastrointestinales

Como fue explicado en el *Capítulo 12*, la digestión y absorción de los macro y micronutrientes a lo largo del aparato gastrointestinal necesita de un correcto desarrollo anatómico e histológico de las membranas, fundamentalmente del borde en cepillo del intestino delgado, de una correcta función enzimática, de una adecuada secreción pancreática y de sales biliares, etc. Por lo cual, es sencillo imaginar en este punto, que cualquier alteración en la función normal del sistema digestivo, ya sea a nivel de la mecánica, como de las secreciones, va a alterar la digestión y/o absorción de los nutrientes provenientes de la dieta. Como ejemplo, podemos citar las enfermedades malabsortivas como la Celiaquía.

Enfermedades crónicas

Cualquier enfermedad crónica puede modificar el crecimiento normal de un individuo, ya sea por la enfermedad en sí, por el componente psicológico, por el tratamiento recibido, etc. Entre las enfermedades crónicas más relevantes a tener en cuenta en este apartado se pueden citar las hepatopatías, que influirán en el metabolismo proteico, de lípidos y de hidratos de carbono, las enfermedades renales crónicas y las enfermedades neoplásicas.

Factores psiquiátricos

Los trastornos de la conducta alimentaria, como la anorexia nerviosa, son de fundamental importancia y hay que tenerlos en mente a la hora de evaluar una alteración en el crecimiento, que incluso impacta puntualmente en el eje endócrino gonadal (*ver Capítulo 19*).

Factores hormonales

Hormona de Crecimiento (GH)

Como fue explicado en el *Capítulo 14*, la GH es sintetizada y secretada por las células somatotropas de la adenohipófisis. Esta secreción es de forma pulsátil (4-6 pulsos secretorios/día) y con un predominio nocturno. A diferencia de las otras hormonas adenohipofisarias, la hormona de crecimiento no ejerce su efecto a través de una glándula efectora. Si bien posee acciones directas estimulantes del crecimiento, la mayoría de ellas son indirectas, es decir mediadas por el IGF-1, producido por los hepatocitos. Alrededor del 50% de la GH circula en la sangre unida a una proteína de transporte específica, la GHBP (*growth hormone binding protein*). Cuando la GH se une a su receptor induce la expresión de determinados genes, como es el caso del IGF-1.

Como ya fue mencionado la GH, y su eje cuesta abajo, tiene escasa influencia en el crecimiento y peso neonatal. En su lugar, el lactógeno placentario, es la hormona que se encarga principalmente de estimular a los IGFs.

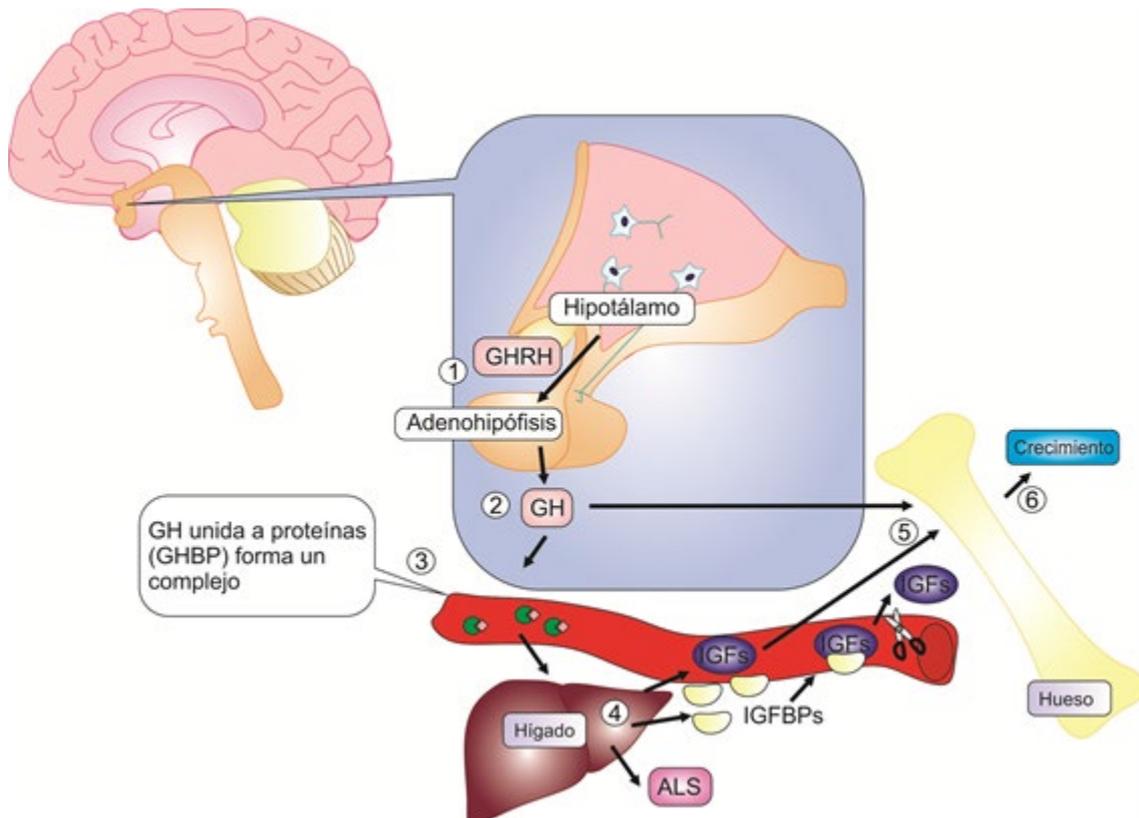
Los estímulos para que la adenohipófisis sintetice la GH son muy variables, entre los que se encuentran el sueño, actividad física intensa, estrés y la hipoglucemia.

Entre sus acciones más importantes, se encarga de promover la división celular o mitosis, aumentar la síntesis proteica, favorecer la lipólisis y gluconeogénesis y de disminuir la utilización de glucosa en el organismo. También interviene en el cartílago de crecimiento, induciendo

la maduración de condrocitos (condrogenesis) y osteogénesis (efecto estimulante de los osteoblastos), y reduce la sensibilidad a la insulina.

Los IGFs (IGF-1 e IGF-2), previamente conocidos como somatomedinas, son péptidos de estructura similar a la insulina producidos en el hígado y en los tejidos periféricos, especialmente en hueso y músculo, que ejercen acciones mitogénicas y anabolizantes sobre la mayoría de las células. Aproximadamente, el 99% de los IGFs que circulan en la sangre lo hacen unidos a proteínas de transporte específicas, las IGFBPs (*IGFs binding proteins*). La más importante desde el punto de vista clínico es la IGFBP-3, que transporta un 75-90% de los IGFs circulantes. El complejo IGF-IGFBP-3 se une en la sangre con otra proteína, la ALS (subunidad ácido-lábil), formando un complejo trimolecular (IGF-IGFBP-3-ALS) de alto peso molecular, lo que limita la llegada de los IGFs a los tejidos, aumentando su vida media y su concentración sérica, al tiempo que evita sus efectos hipoglucemiantes derivados de su similitud molecular con la insulina. Proteasas circulantes rompen lentamente estos complejos y permiten la liberación de los IGFs y su salida a los tejidos. Tanto la IGF-1 como la IGFBP-3 y la ALS son proteínas producidas en el hígado por estímulo directo de la GH (**Figura 19.3**).

Figura 19.3. Esquema del eje GHRH-GH-IGFs



Esquema que representa el eje hormona de crecimiento (GH) e IGFs. 1-La producción pulsátil de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) estimula la producción de la GH por la adenohipofisis (2). La GH se une en la circulación con las GHBP (3), y al llegar al hígado induce la producción de IGFs, ALS e IGFBPs (4). Tanto el IGF-1 libre o el proveniente de la escisión de IGFs con IGFBPs mediante proteasas (señaladas como tijera) o la GH actúan a nivel de los huesos a fin de aumentar el crecimiento.

Deficiencia de GH. Su incidencia oscila entre 1:3.500-1:10.000 recién nacidos vivos. Puede presentarse de forma aislada o asociado a otras deficiencias hipofisarias (hipopituitarismos) y puede ser congénita o adquirida.

La manifestación clínica más característica de la deficiencia de GH es el fracaso de crecimiento o también llamado *enanismo hipofisario*. En las formas congénitas o en las adquiridas de inicio muy precoz, el hipocrecimiento suele acompañarse de un fenotipo característico: cara de “muñeca”, voz aguda, incremento de la grasa periabdominal, manos y pies pequeños y disminución de la masa muscular. En las formas adquiridas de inicio tardío, el fracaso de crecimiento puede ser la única manifestación clínica.

Secreción excesiva de GH. Su causa más frecuente es debida a un tumor productor de GH. Si aparece antes de la pubertad, se denomina *gigantismo*; por el contrario, si aparece luego de la pubertad, hablamos de *acromegalia*, donde las manifestaciones más claras se pueden observar a nivel de las manos y la cara (con macroglosia), debido a que los cartílagos de crecimiento ya se han cerrado.

Insensibilidad a la GH. Se define como la ausencia de una apropiada respuesta metabólica y de crecimiento a la GH endógena o a la GH administrada a dosis fisiológica de sustitución. La insensibilidad adquirida a la GH es una situación clínica frecuente; ya que, se asocia a patologías crónicas y especialmente a la malnutrición calórico-proteica.

Hormonas tiroideas (T3 y T4)

Las modificaciones en la curva de crecimiento normal por alteraciones del eje tiroideo representan menos de un 1% del total de hipocrecimientos, gracias a la aplicación generalizada del *screening* neonatal (búsqueda de hipotiroidismo congénito), al mejor control en las áreas de bocio endémico y a la mejoría, en general, en el diagnóstico y tratamiento de los hipotiroidismos adquiridos (tiroiditis linfocitaria crónica, lo más frecuente). Si el diagnóstico se retrasa, puede provocar entre otras cosas, una alteración en la curva de crecimiento del niño y en última instancia, desarrollar cretinismo.

Es necesario recordar que las hormonas tiroideas, al regular el metabolismo basal, no sólo regulan crecimiento físico sino también el desarrollo del SNC (*ver Capítulo 15*).

Hormonas sexuales

Fisiológicamente, las hormonas sexuales tienen acción anabólica y estimulan la acción de IGF y de GH. Junto con esta última, son responsables del estirón puberal.

El incremento de esteroides sexuales durante la infancia puede obedecer a numerosas causas. La pubertad y la pseudopubertad precoces son una forma especial de hipocrecimiento; ya que, el exceso de esteroides sexuales durante la fase prepuberal condiciona un hipercrecimiento transitorio, con cierre precoz de los cartílagos de crecimiento y talla final baja. Además, se deberán buscar signos de desarrollo de los órganos sexuales que nos orienten a la mencionada situación.

Cortisol

El hipocrecimiento en situaciones de hipercortisolismo crónico (*síndrome de Cushing*) es un fenómeno prácticamente constante y suele ser, junto con la obesidad, su manifestación clínica más precoz. El hipercortisolismo puede ser secundario a: 1) patología hipofisaria (adenoma secretor de ACTH; enfermedad de Cushing); 2) patología suprarrenal (hipercortisolismo ACTH independiente: tumor suprarrenal, hiperplasia suprarrenal macro o micronodular); o 3) administración exógena y mantenida de glucocorticoides. Los mecanismos fisiopatológicos que median la alteración del crecimiento en el hipercortisolismo son múltiples y no se conocen completamente, pero se cree que interviene alterando la secreción-acción de la GH y afectando la síntesis de cartílago y hueso en la placa de crecimiento, por lo que lleva en última instancia a una inhibición del crecimiento (*ver Capítulo 14*).

En el caso de la administración exógena de corticoides, la gravedad del retraso en el crecimiento depende, entre otros factores, de la dosis, duración, vía, tipo de glucocorticoide y sensibilidad individual del paciente. El efecto negativo sobre el crecimiento es mayor con corticoides de acción prolongada y con la administración diaria frente a la administración a días alternos. Los corticoides inhalados, utilizados con frecuencia en el tratamiento crónico del asma, salvo dosis elevadas y mantenidas o especial sensibilidad del sujeto, suelen tener poca o nula repercusión sobre el crecimiento.

Hormona paratiroidea (PTH), Calcitonina y Vitamina D

La calcitonina es una hormona producida por las células parafoliculares o C de la glándula tiroides, conocida por producir hipocalcemia, ya que estimula la actividad osteoblástica o formadora de hueso.

Por otro lado, entre las hormonas hipercalcemiantes, se encuentran la vitamina D y la parathormona (PTH). La vitamina D es activada en los riñones a partir de un sustrato inactivo elaborado por el hígado, que a su vez utilizó un compuesto obtenido como resultado de la acción de los rayos UV sobre la piel. La PTH, sintetizada y secretada por las glándulas paratiroideas, es la encargada de activar a la vitamina D en el riñón. Como se vio en el *Capítulo 18*, la PTH estimula la resorción ósea y aumenta la reabsorción renal de calcio (y secreción de fosfato). Por su parte, la Vitamina D estimula la absorción intestinal de calcio, la resorción ósea a cargo de los osteoclastos y la reabsorción no sólo de calcio sino también de fosfato a nivel de los túbulos renales.

En la etapa de crecimiento, los animales deben tener cubiertos los requerimientos de calcio en la dieta para evitar este último efecto negativo de resorción a nivel del hueso. Por eso, es de fundamental importancia las fuentes alimentarias, para evitar este efecto negativo en el crecimiento.

Insulina

La hiperinsulinemia aumenta el crecimiento fetal debido a que estimula la producción de los IGF, lo que puede llevar a dificultades obstétricas a la hora del parto; por otro lado, el déficit de insulina produce un efecto catabólico asociado a pérdida de masa corporal y reducción del crecimiento en los niños afectados.

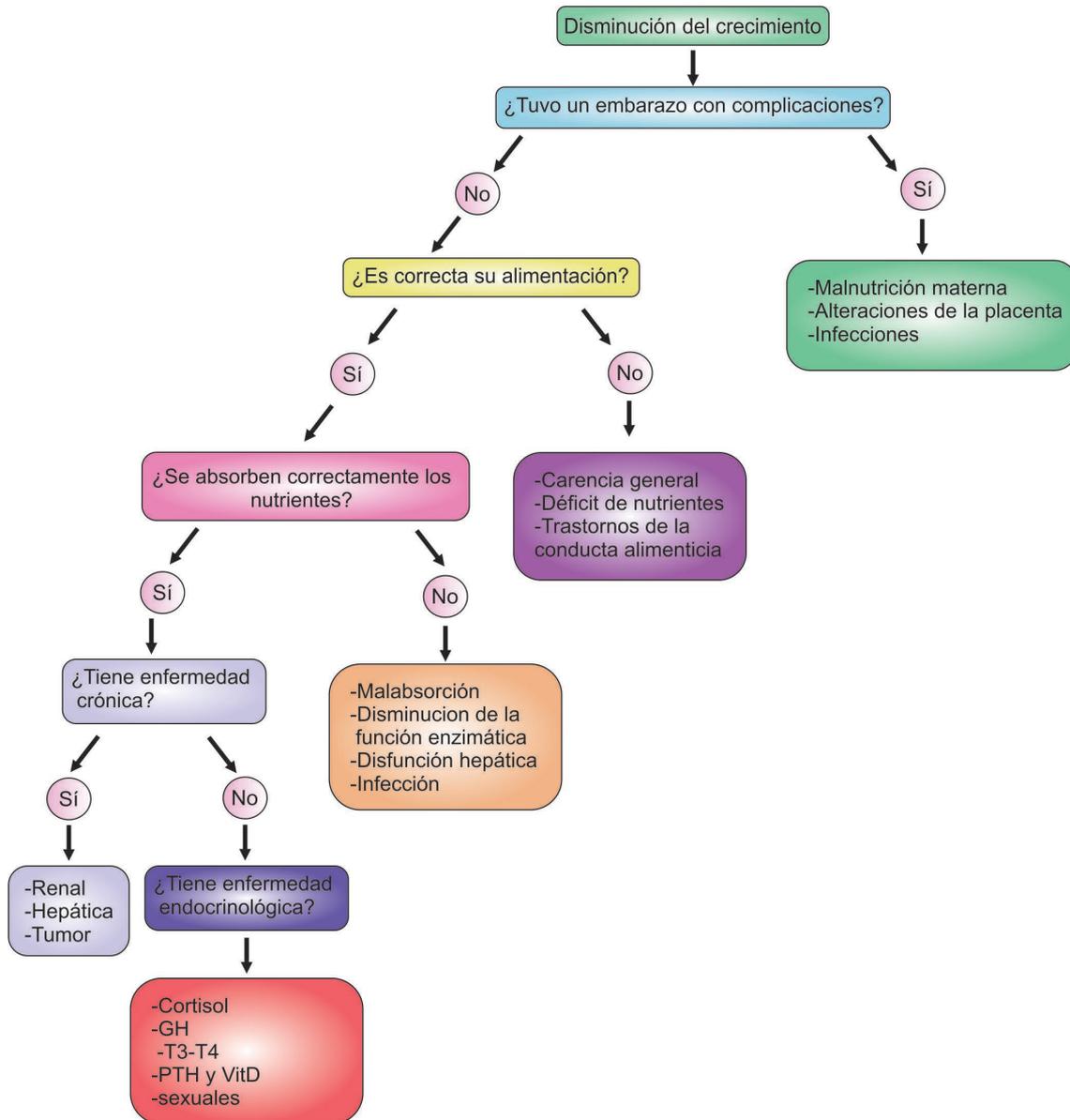
Factores de crecimiento

Se encargan de estimular el crecimiento y diferenciación de células y se agrupan en familias de acuerdo con su función: Factor de crecimiento epidérmico (EGF), Factores Transformantes de crecimiento (TGF) y Factores de crecimiento fibroblástico (FGF), entre otros.

Podemos concluir el presente capítulo con un algoritmo de preguntas a realizarnos toda vez que tengamos que analizar el crecimiento normal de una persona (**Figura 19.4**).

El estudiante puede encontrar material audiovisual del tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128718> realizado por la docente de la Cátedra de Fisiología Dra. Verónica De Giusti.

Figura 19.4. Algoritmo para estudiar posibles causas de hipocrecimiento



Esquema que permite discriminar en base a preguntas exploratorias y clínicas las posibles causas de la disminución del crecimiento.

Referencias

- Fowden AL, Forhead, AJ. (2009). Endocrine regulation of feto-placental growth. *Horm Res*, 72, 257-65.
- Guyton, AC y Hall, JE. (2016). Fisiología Médica. España: Elseiver.
- Juul, A. (2003). Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res*, 13, 113-70.
- Moro M, Málaga S, Madero L, (2014). *Cruz Tratado de Pediatría*. España: Panamericana.
- Sperling, MA. (2014). *Pediatric Endocrinology*. Estados Unidos: Elsevier Saunders.

CAPÍTULO 26

Sistema endocannabinoide

Federico Mucci y Lucas Gracia

El descubrimiento del sistema endocannabinoide se produjo a expensas de las inquietudes surgidas en torno al cultivo milenario de una planta, la *Cannabis Sativa*. Las propiedades medicinales del cannabis fueron conocidas y utilizadas en China hace más de 4.000 años. Uno de ellos es el libro de medicina “*Nei Ching*”, atribuido al emperador Huang Ti (2600 a.C.), y posteriormente aparece otro texto médico, cuya autoría se atribuye al emperador Shen Nung.

La utilización de los compuestos derivados del cannabis a lo largo de la historia ha presentado aspectos muy variables. Por un lado, desde la Antigüedad se han tratado de aprovechar las propiedades curativas que han sido asociadas a su consumo, dentro del marco limitado por los conocimientos médicos existentes en cada época. Por otro lado, los efectos que podía producir sobre el cerebro del individuo fueron dirigidos, en algunas ocasiones hacia la práctica religiosa, mientras que en otras oportunidades, lo han sido simplemente para la búsqueda de placer. A veces, es difícil poder separar en los inicios de su consumo los aspectos medicinales de los religiosos o sociales, dado que, en aquellas culturas, ambos aspectos estaban muchas veces mezclados.

Otro aspecto a tener en cuenta es el industrial, ya que, gracias a su enorme contenido de fibras, podían fabricarse sogas, vestimenta, etc. Por ejemplo, en Argentina, en 1797, el prócer *Manuel Belgrano*, redacta el documento “*Utilidades que resultarán a esta provincia y a la península del cultivo de lino y cáñamo*” evidenciando la versatilidad utilitaria de la planta.

Es durante el siglo XX, más precisamente en el año 1963, que se produce el punto de inflexión en la investigación sobre cannabis, cuando el equipo del investigador *Rafael Mechoulam* logra aislar por primera vez un compuesto de la planta, el cannabidiol (CBD). Al año siguiente logran lo propio con el tetra-hidro-cannabinol (THC), el compuesto más abundante y el responsable de las propiedades psicoactivas de la planta.

El descubrimiento de estas dos moléculas vuelca sistemáticamente a la comunidad científica a resolver la siguiente incógnita: ¿Cuál es el mecanismo mediante el cual ejercen su función estas moléculas en el cuerpo?

Fue el equipo de *Aillyn Howett* y sus colaboradores en la Universidad de St. Louis, Missouri, quienes lograron identificar, en el año 1988, al primer receptor específico de cannabinoides sobre cerebro de ratas, el CB1. Y años después identificarían al receptor CB2, cuyas caracte-

rísticas específicas se detallarán más adelante. A raíz de este descubrimiento comienzan a buscar la explicación de la existencia previa de receptores específicos para cannabinoides en el propio cuerpo humano. Y es entonces cuando el *Dr. Mechoulam* y sus colaboradores encuentran la molécula de *araquinoil etanolamida* (AEA), un cannabinoide sintetizado de manera endógena, al que le seguiría el *2-araquinoil glicerol* (2-AG).

Estos dos endocannabinoides, junto a las enzimas responsables de su síntesis y degradación y a los receptores específicos CB1 Y CB2 conforman entonces el *Sistema Endocannabinoide*. Si bien en el presente capítulo haremos una descripción general del sistema endocannabinoide, es importante aclarar que debido a que es un tema en auge, constantemente se generan hallazgos en torno a este complejo sistema, que obligarán a los y las lectores y estudiosos/as en el tema a mantenerse actualizados/as.

Aspectos fisiológicos del sistema endocannabinoide (SEC)

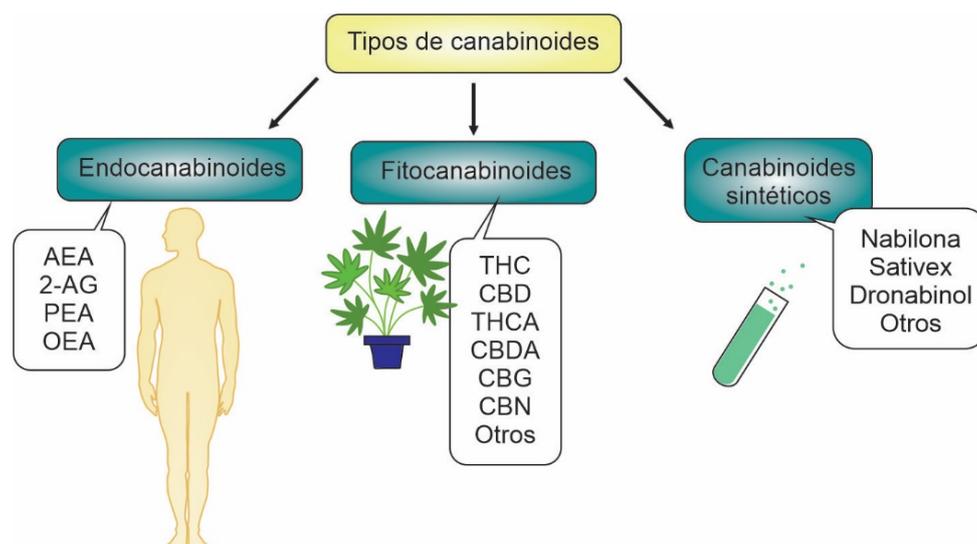
El SEC es un sistema endógeno de señalización de gran relevancia para el mantenimiento de la **homeostasis**. Como se mencionó anteriormente, el sistema endocannabinoide está constituido por:

- Ligandos (denominados cannabinoides endógenos o endocannabinoides),
- Receptores específicos
- Las enzimas que intervienen en la síntesis y degradación de los ligandos; y, por último,
- Las vías de señalización intracelular para ejercer las acciones biológicas.

Ligandos

Al hablar de ligandos, nos referimos de forma general a toda molécula que al interactuar con su receptor específico tiene la capacidad de activarlo, desencadenando una amplia gama de efectos fisiológicos. Como se muestra la **Figura 20.1**, el sistema endocannabinoide tiene ligandos específicos que podemos dividir de la siguiente manera:

- Endocannabinoides o cannabinoides endógenos
- Fitocannabinoides
- Cannabinoides sintéticos o cannabinoides sintetizados en laboratorios.

Figura 20.1. Clasificación de ligandos

Principales ligandos, y su clasificación, del sistema cannabinoide. Los endocannabinoides: AEA (anandamida), 2-AG (2-araquidonilglicerol), PEA (palmitoiletanolamina) y OEA (N-oleoiletanolamina).

Endocannabinoides (EC)

Los ligandos endógenos del sistema endocannabinoide son sintetizados por el organismo y cada uno de ellos cumple el rol de agonistas naturales de los receptores cannabinoide. Estos agonistas derivan de ácidos grasos poliinsaturados de los cuales los más conocidos son los derivados del ácido araquidónico: **anandamida** (AEA) y el **2-araquidonilglicerol** (2-AG). Ambos EC comparten el origen molecular. Sin embargo, difieren en las vías biosintéticas y de degradación, determinando que también sean diferentes las implicancias de cada uno en cuanto a procesos fisiológicos y fisiopatológicos.

Los EC comparten características con el resto de los neurotransmisores: son sintetizados y liberados a partir de las neuronas, alcanzan la hendidura sináptica y tienen la capacidad de unirse y activar receptores específicos de membrana. Para finalizar su acción son recaptados por la célula presináptica y degradados en su interior gracias a la acción enzimática. La principal diferencia con los neurotransmisores convencionales es que los endocannabinoides no se encuentran almacenados en vesículas sinápticas, sino que son sintetizados “a demanda” bajo la acción de diversos estímulos.

Se ha descrito la presencia de anandamida en cerebro y en tejidos periféricos como bazo, corazón, testículos, útero y endotelio vascular. Sin embargo, los niveles encontrados en fluidos corporales, plasma, suero o líquido cefalorraquídeo son relativamente bajos, lo que apoya la idea de que la anandamida actúa localmente, produciéndose cerca de sus lugares de acción. Uno de los tejidos con mayor concentración de anandamida es el útero, lo que indica el papel relevante de esta sustancia en la reproducción. Por otra parte, se ha detectado la presencia de 2-AG en cerebro (unas 200 veces superiores a los de anandamida), intestino, páncreas, bazo, hígado, pulmón y riñón.

Otros miembros pertenecientes a la familia de endocannabinoides que se han descrito son: N-palmitoiletanolamina (PEA), la N-oleoiletanolamina (OEA), 2-araquidonil glicerol éter (nola-

din éter), O-araquidonoiletanolamina (virodhamina), N-araquidonoil dopamina (NADA) y N-Oleoil dopamina (cuya implicancia fisiológica específica aún debe dilucidarse).⁵

Los niveles en distintos tejidos de todos los cannabinoides y sus receptores varían en respuesta a diferentes estímulos fisiológicos y durante estadios del desarrollo. Incluso se ven variaciones en distintas situaciones patológicas, lo que resalta la posibilidad de intervenir en el SEC para tratar diversas afecciones.

Fitocannabinoides

Los fitocannabinoides son hidrocarburos aromáticos C₂₁ que contienen oxígeno y se encuentran en la planta de *Cannabis sativa* L. Hasta la fecha, se han aislado más de 120 fitocannabinoides. Además de los cannabinoides dicha planta cuenta con componentes no cannabinoides; hasta 2015 se registran 445 de estos compuestos y se agrupan en dos familias, terpenos y flavonoides.

Los fitocannabinoides más conocidos y estudiados son el Δ⁹-tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN); los cuales constituyen los principales principios activos del Cannabis y presentan diversas propiedades y efectos.

El THC está vinculado, fundamentalmente, a los efectos psicoactivos del Cannabis, pero también resulta muy efectivo como analgésico en el tratamiento del dolor crónico en adultos, como

antiemético en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, así como en la mejora de los síntomas de espasticidad de la esclerosis múltiple. Por otro lado, el CBD es una sustancia sin poder psicoactivo a la cual se le atribuyen propiedades anti-inflamatorias, analgésicas, ansiolíticas y antipsicóticas; y finalmente el CBN presenta propiedades anticonvulsivas.

Sabías que...

Científicos de la UNLP y CONICET lograron caracterizar la genética de tres cepas de Cannabis Sativa; se denominaron Cepas Argentinas Terapéuticas (CAT 1, CAT 2 Y CAT 3). Esto es de suma importancia ya que permite asegurar la identidad de la planta y la trazabilidad durante su producción, logrando así estandarizar productos derivados de ella. La quimiotipificación (determinar la variedad química de cada cepa) da la posibilidad de proveer materiales necesarios para investigación básica y aplicada; y por otro lado, funciona como nexo entre pacientes y médicos proporcionando información necesaria para evaluación de dosis y reducción de daños.

Sabías que...

Las acciones de los cannabinoides sobre nuestro organismo se dan a expensas de la interacción de ellos con sus receptores específicos. Sin embargo, si se administran preparados completos de cannabis sativa, denominados fitopreparados (por ejemplo, en forma de aceite), también se incorporan de manera conjunta todas las moléculas con las que cuenta la planta (cannabinoides, terpenos, flavonoides, etc.). Esto es muy importante, ya que, hay evidencia que las interacciones entre dichas moléculas provocan un efecto sinérgico, el cual no se produce si se administra un cannabinoide puro aislado. Esta acción sinérgica se denomina “**efecto séquito**”.

Receptores

Los dos receptores más estudiados son el CB1 y el CB2. Se han descrito otros receptores en el sistema endocannabinoide, como el receptor 55 acoplado a la proteína G (GPR55) y el receptor del canal de catión ionotrópico vanilloide 1.

El CB1 y el CB2 son proteínas de membrana con una similitud del 44% en su estructura molecular. Son canales **metabotrópicos**, es decir, que al activarse modifican el metabolismo celular y comparten además su unión a proteínas $G_{i/o}$. Sin embargo, su gran diferencia radica en su distribución.

La principal localización del receptor CB1 es el sistema nervioso central, predomina en regiones tales como los ganglios de la base, el cerebelo y corteza, todas de gran importancia en el control de las funciones motoras voluntarias. También se expresa en muchos otros tejidos periféricos como en las glándulas suprarrenales, ovarios, útero, testículos, próstata y placenta.

En la corteza cerebral los receptores CB1 se ubican en neuronas que producen el neurotransmisor excitador **glutamato**. En los ganglios de la base, encontramos el receptor en neuronas productoras del neurotransmisor inhibitorio conocido como ácido γ -amino-butírico (**GABA**), mientras que lo mismo ocurre en el cerebelo.

La amplia distribución del receptor CB1 a nivel del sistema nervioso es un indicador de que la actividad del sistema endocannabinoide en esta región está mediada por este receptor.

En relación al receptor CB2 su distribución es periférica, siendo su principal localización las células del sistema inmune y órganos relacionados tales como el bazo y las amígdalas. Gracias a esto se le atribuyen al SEC importantes funciones dentro del proceso inflamatorio, como así también la capacidad de modular la respuesta inmune (esto ha sido demostrada tanto para derivados endógenos de los cannabinoides como así también para formulaciones sintéticas).

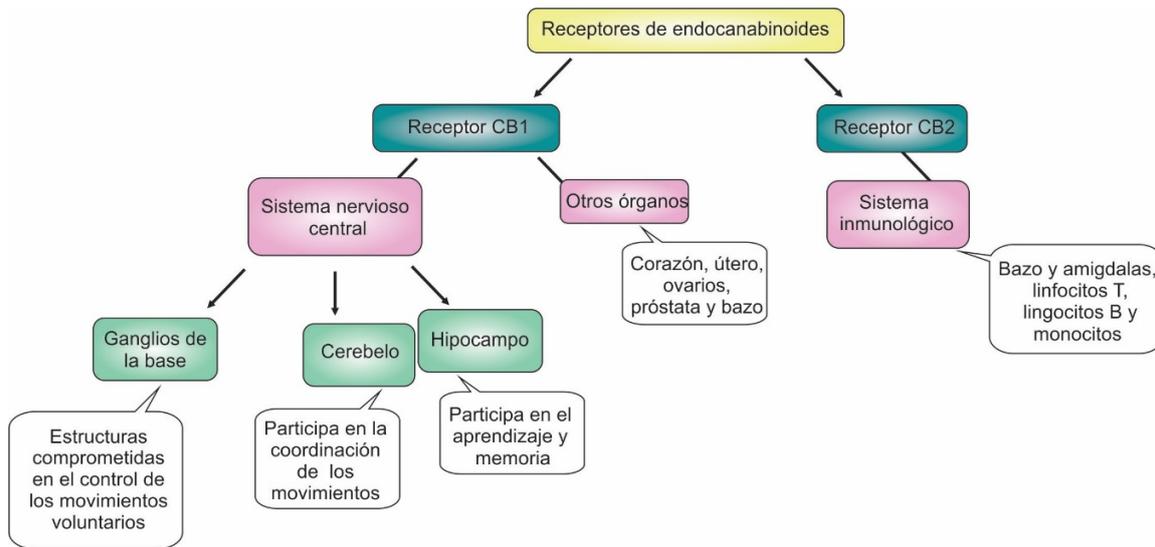
Sabías que...

Se demostró que los receptores CB1 y CB2, y las enzimas Aminohidrolasa de ácido graso (FAAH) y N-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE-PLD), encargadas de degradar y sintetizar AEA respectivamente, pueden localizarse dentro de los folículos ováricos humanos. La AEA muestra fluctuaciones en su concentración durante el ciclo ovárico, hay un aumento paulatino cuyo pico coincide con el momento de la ovulación, esto sugiere que la señalización por parte de este endocannabinoide ayuda a regular el desarrollo y la maduración folicular. Esto podría explicarse de la siguiente manera: el estrógeno, producido por folículos en desarrollo, inhibe la FAAH, así se produce un aumento de la señalización de AEA, una vez producida la ovulación, los niveles de estrógeno disminuyen, y así la inhibición de FAAH cesa lo que permite la degradación de la AEA.

Se ha revisado el papel que desempeñan los cannabinoides endógenos en el mantenimiento de la homeostasis inmune en el intestino. Esto determinó que la anandamida es un importante colaborador que promueve la diferenciación de las células T reguladoras y los macrófagos, cuyas membranas expresan los

receptores CB2 y el Receptor de potencial transitorio vallinoide 1 (TRVP1 por su sigla en inglés). Además, las células epiteliales del intestino expresan los receptores CB, los cuales pueden regular la permeabilidad del intestino. Esto ocurre porque el 2-AG y la N-palmitoiletanolamida (PEA) parecen causar un incremento en la función de la barrera intestinal, mientras que la AEA aparentemente disminuye dicha habilidad (**Figura 20.2**).

Figura 20.2. Receptores del Sistema endocannabinoide



Distribución y funciones conocidas del CB1 y CB2, los principales receptores del SEC

Mecanismo de acción de los endocannabinoides en el sistema nervioso: sinapsis retrógrada

Mecanismo de transducción de señales

Diversos estudios han postulado que tanto el receptor CB1 como el CB2 comparten una característica, ambos están acoplados a proteínas $G_{i/o}$. Si bien la vía de señalización de las proteínas G se desarrolla en el capítulo 5, haremos una breve síntesis aquí.

Las proteínas G están conformadas por tres subunidades denominadas α (subunidad alfa), β (subunidad beta), y γ (subunidad gamma). Tras la unión del ligando con el receptor, la proteína G cambia de conformación produciéndose la separación de las subunidades, por un lado la subunidad alfa y por el otro lado un dímero formado por las subunidades beta y gamma. Al mismo tiempo se produce la unión de una molécula de GTP a la subunidad α . En este contexto tanto la subunidad alfa (unida a GTP) como así también el dímero formado por las subunidades beta y gamma, están en condiciones de interactuar con otras proteínas para modificar ciertas actividades biológicas de la célula, dichas interacciones comprenden:

Inhibición de la enzima adenilato ciclasa, disminuyendo de esta manera las concentraciones de AMP cíclico

Cierre de canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje

Apertura de canales de K^+

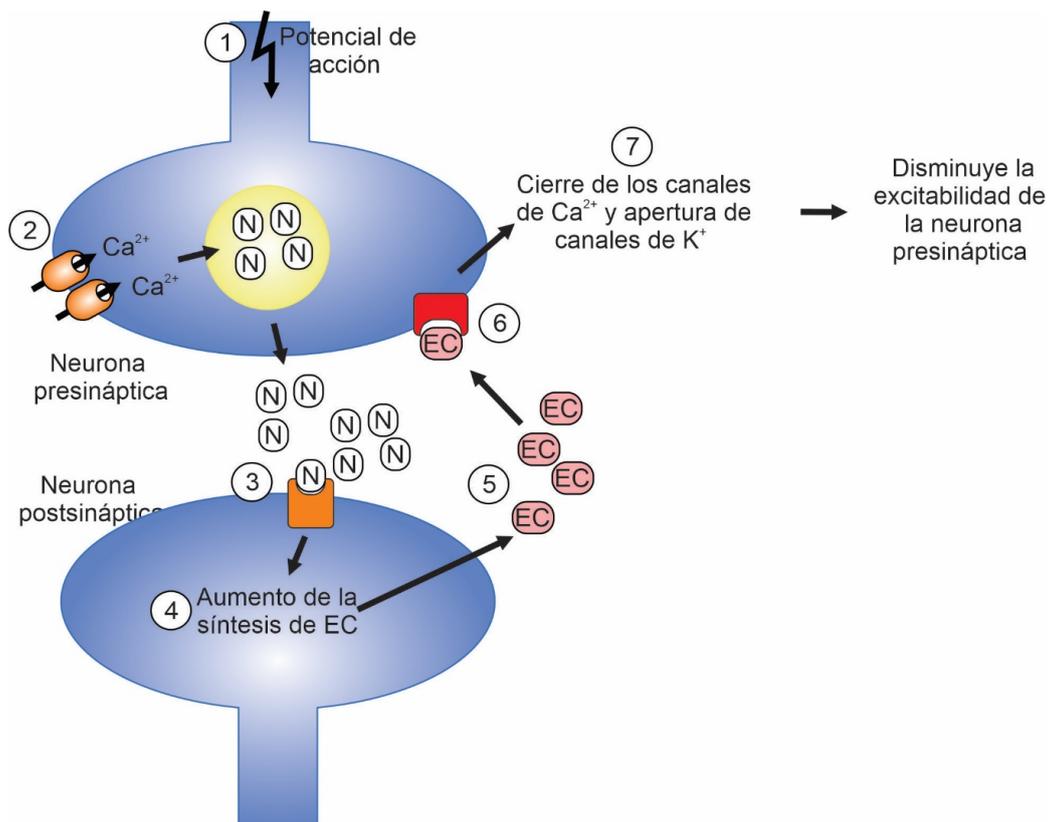
Estimulación de las proteínas quinasas (MAPK) que involucra la regulación de fenómenos proliferativos y de diferenciación.

Sinapsis retrógrada

El funcionamiento del sistema endocannabinoide difiere de forma sustancial con otras formas de neurotransmisión. En una sinapsis típica la neurona presináptica descarga neurotransmisores que, difundiéndose a través de la hendidura sináptica alcanzan a la neurona postsináptica para modificar su fisiología. Este flujo de neurotransmisores se realiza de manera “anterógrada” es decir desde el componente presináptico al componente postsináptico.

El sistema endocannabinoide se caracteriza por ser “neuromodulador” es decir, se encarga de regular la tasa de comunicación entre las neuronas, este efecto lo logra a través de lo que se denomina como “*sinapsis retrógrada*”. Como se muestra en la **Figura 20.3**, podemos estudiar este fenómeno de la siguiente manera:

Figura 20.3. Esquema de la sinapsis retrógrada



El potencial de acción llega al terminal presináptico y lo despolariza, 2- La despolarización permite la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje, esto provoca que las vesículas con el neurotransmisor se dirigen a la membrana plasmática y se liberen en la hendidura sináptica 3- El neurotransmisor impacta sobre la neurona postsináptica en su receptor específico, generando despolarización 4- La despolarización de la neurona postsináptica, genera un aumento de la síntesis y liberación de endocannabinoides (anandamida o 2-2-araquidonilglicerol) en su membrana plasmática 5- Los endocannabinoides (EC) difunden hacia la neurona presináptica 6- Los EC se unen a sus receptores específicos. 7- Los EC generan: Cierre de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje de neurona presináptica y Apertura de los canales de K^+ de neurona presináptica.

De este modo, la menor entrada de calcio a una neurona se traduce en una **disminución** de la liberación de neurotransmisores. Por otra parte, el aumento de la salida de potasio genera un aumento del potencial de membrana, de esta manera la membrana se hiperpolariza, alejándose del umbral, disminuyendo su excitabilidad y también la transmisión del impulso nervioso de una neurona a otra.

El estudiante puede encontrar material audiovisual sobre el tema en el siguiente link <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/129058> realizado por el docente de la Cátedra de Fisiología *Lucas Gracia*.

Referencias

- Atance, J. R., y Ruiz, J. F. (2000). Uso de los cannabinoides a través de la historia. *Adicciones*, 12(5), 19-30.
- Castañeda Cardona, C., Lasalvia, P., Ferreiros, A., Pantoja Ruiz, C., Restrepo Jiménez, P., y Rosselli, D. (2020). El cannabis en la enfermedad inflamatoria intestinal: un resumen narrativo. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 35 (1), 104-113.
- ElSohly, MA, Radwan, MM, Gul, W, Chandra, S, y Galal, A. (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Phytocannabinoids*, 103, 1-36.
- El-Talatini, M. R., Taylor, A. H., Elson, J. C., Brown, L., Davidson, A. C., y Konje, J. C. (2009). Localisation and function of the endocannabinoid system in the human ovary. *PLoS One*, 4(2), e4579.
- Hasenoehrl, C., Taschler, U., Storr, M., & Schicho, R. (2016). The gastrointestinal tract—a central organ of cannabinoid signaling in health and disease. *Neurogastroenterology & Motility*, 28 (12), 1765-1780.
- García, E. C., y Sánchez, J. P. E. (2006). Una revisión histórica sobre los usos del cannabis y su regulación. *Salud y drogas*, 6(1), 47-70.
- Morales, P., Hurst, DP., y Reggio, PH. (2017). Molecular targets of the phytocannabinoids: a complex picture. *Phytocannabinoids*, 103, 103-131.
- Oliveto, D y Vitale, A. (2018). *Cannabis en La Pampa, Argentina: Un análisis sobre el uso terapéutico*. Argentina: Academia española.
- O'Llenecia, SW, Holloway, AC y Raha, S. (2019). El papel del sistema endocannabinoide en los tejidos reproductores femeninos. *Revista de investigación ovárica*, 12 (1), 1-10.
- Pazos Rodríguez MR, Grandes Moreno, P. (2017). Efectos terapéuticos de los cannabinoides. España. Instituto universitario de Investigación en Neuroquímica de la Universidad Complutense de Madrid.
- Vaccarini, CA. (2020). Determinación de cannabinoides en distintas estructuras de la planta de Cannabis sativa sp. y derivados de la misma mediante HPLC/UV-DAD. Recuperada de <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/101151>

CAPÍTULO 27

Sistema circadiano

Ignacio Aiello

A lo largo del proceso evolutivo los seres vivos han desarrollado diversos mecanismos para medir el tiempo a escala diaria, lunar y anual, dándoles la posibilidad de anticiparse a cambios periódicos y previsibles del ambiente en el que viven. De este modo, han surgido **ritmos biológicos** internos en los organismos con diferentes características: por un lado están los **ritmos infradianos**, con períodos que abarcan de meses hasta años (como las estaciones) o en las mujeres el ciclo menstrual (*ver Capítulo 19*); por otro, se encuentran los llamados **ultradianos**, los cuales poseen periodos más cortos que van desde segundos hasta minutos (como las secreciones hormonales pulsátiles) y, adicionalmente, se encuentran los ritmos con periodos cercanos a 24 h, llamados **circadianos** (circa=cerca, diem=día), los cuales se corresponden con el ciclo de luz-oscuridad (LO) impuesto por la rotación terrestre.

Históricamente, la ciencia ha buscado responder diversas preguntas respecto al entorno que la rodea. “Cómo” sucede cierto proceso biológico, o “para qué” sucede. Sin embargo, hace relativamente poco surgió en la historia el interés por el “**cuándo**” suceden dichos procesos. En este contexto surge la **cronobiología** como la disciplina que se encarga de estudiar el entorno temporal en que se desarrollan los seres vivos y sus mecanismos de adaptación a dicho entorno. Durante este capítulo profundizaremos acerca del funcionamiento de los ritmos circadianos y sus diferentes mecanismos para adaptarse al ambiente en el cual se desarrollan los organismos.

De las plantas a los mamíferos, primeros pasos en la cronobiología moderna

Si bien se conocen desde la antigüedad, desde mediados del siglo XX se han realizado estudios que muestran la presencia de ritmos biológicos en diversos organismos: procariontes, eucariontes, plantas y animales, muchos de los cuales poseen un reloj interno capaz de generar oscilaciones con periodos de aproximadamente 24 h, llamado **reloj circadiano**.

El primer experimento cronobiológico documentado se realizó en 1979 por *Jean Jacques d’Ortous de Marian* quien estudió la planta sensitiva llamada *Mimosa pudica*. Esta planta posee sus hojas extendidas durante el día y bajas durante la noche (aprovechando la energía solar durante el día), mostrando un ritmo circadiano en el movimiento de sus hojas. La experiencia

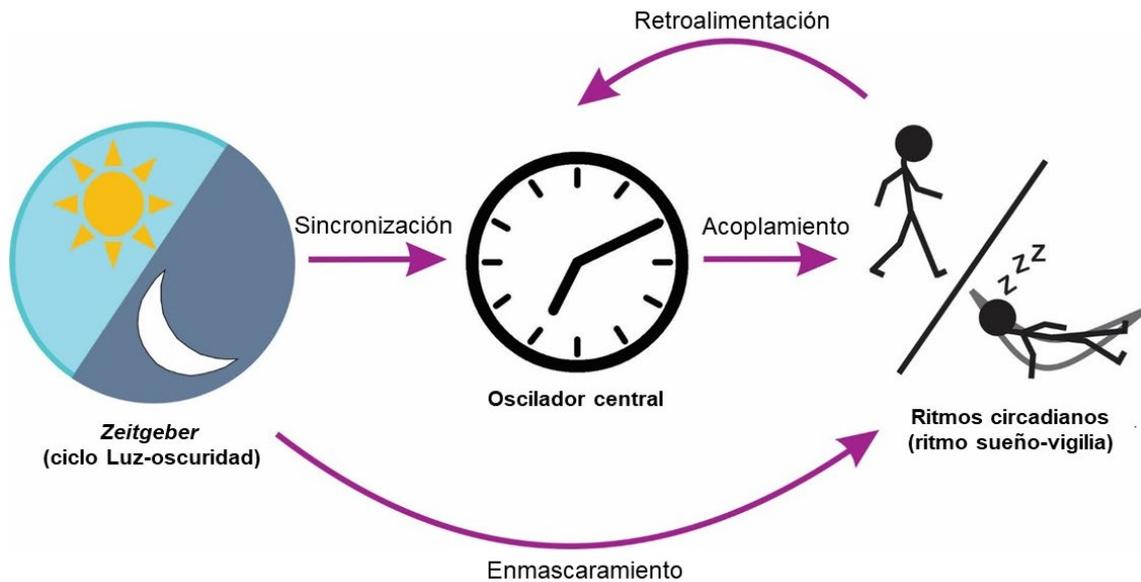
consistió en colocar dicha planta dentro de un armario en oscuridad constante (OO) durante las 24 h del día y observar si sus hojas se movían aun en ausencia del estímulo lumínico diario. Para su sorpresa, las hojas seguían comportándose rítmicamente: subían las hojas en la franja horaria correspondiente al día, el cual bajo condiciones constantes llamaremos **día subjetivo**, y las bajaba en el momento correspondiente a la noche, también denominada *noche subjetiva*. Es entonces que se demostró por primera vez una de las propiedades principales de los ritmos circadianos: su capacidad de mantenerse aun en ausencia de estímulos externos.

Este tipo de comportamiento periódico pudo ser reproducido en la mayor parte de las funciones fisiológicas, bioquímicas y comportamentales de los seres vivos, razón por la cual no resultó extraña la idea de la existencia de un **reloj principal** interno que orqueste los relojes periféricos presentes los diversos organismos.

Si bien el estudio de los ritmos circadianos siguió hasta la actualidad, a mediados del siglo XX los científicos *Jurgen S. Aschoff* (1960) y *Colin Pittendrigh* (1981), considerados padres de la cronobiología moderna, luego de estudiar diferentes especies de animales postularon las tres propiedades fundamentales que describen a un ritmo circadiano. En primer lugar, deben tener un **carácter endógeno**, es decir, aun en ausencia de los estímulos externos la oscilación circadiana debe mantenerse en el tiempo. En segundo lugar, debe ser capaz de compensar los cambios de temperatura del ambiente o, en otras palabras, no se debe modificar la periodicidad del ritmo ante las diferencias de temperatura entre los distintos días. Sin embargo, cambios diarios de la temperatura externa pueden modificar la fase del ritmo circadiano permitiendo que se ajuste mejor a la transición día-noche. Por último, dicho reloj interno debe ser capaz de **sincronizarse** a las condiciones externas del ambiente, como por ejemplo el ciclo de LO generado por la rotación terrestre. Este agente dador de tiempo se denomina *zeitgeber* (zeit=tiempo, geber=dador) y será quien module el ritmo que seguirá el reloj, evitando los cambios de período ante las diferencias de temperatura entre los distintos días.

La Figura 21.1 muestra un esquema simplificado de las relaciones entre el *zeitgeber* y los ritmos circadianos. Como se mencionó previamente, el reloj circadiano central es capaz de sincronizarse al *zeitgeber* (como el ciclo ambiental de luz-oscuridad), e inducir el acoplamiento de las diferentes variables de salida, ejemplificadas en la figura con el ritmo de sueño-vigilia. Adicionalmente, diversos componentes del sistema interactúan entre sí. Por un lado, los ritmos biológicos son capaces de modular la actividad del reloj central, en un proceso llamado **retroalimentación** que permite un mejor ajuste a las necesidades fisiológicas del organismo. Por otro lado, el *zeitgeber* puede afectar directamente a los ritmos biológicos sin pasar por el control del reloj central, proceso conocido como **enmascaramiento**. Es importante aclarar que, si bien el ciclo LO es el principal sincronizador en mamíferos, no es el único. La disponibilidad de comida, los cambios diarios de temperatura, las relaciones sociales, por ejemplo, también cumplen el rol de *zeitgeber*.

Figura 21.1. Esquema simplificado del sistema circadiano



Esquema de los tres componentes principales en la generación de los ritmos circadianos. La actividad de un oscilador central o reloj endógeno es modulada por un agente sincronizador o zeitgeber, en un proceso denominado sincronización, y controla las variables de salida o ritmos biológicos en un proceso denominado acoplamiento. Asimismo, el agente sincronizador puede modificar directamente las variables de salida (enmascaramiento) y estas alterar al oscilador principal mediante mecanismos de retroalimentación, mientras que los ritmos biológicos son capaces de modular al oscilador central.

Parámetros de un ritmo

Previo a la descripción del funcionamiento de los ritmos circadianos en los seres vivos es necesario describir sus parámetros. Como en la mayoría de los procesos fisiológicos, podemos utilizar un modelo matemático sencillo al cual se pueden ajustar los ritmos biológicos. En este caso, se ajustan a una función sinusoidal, cuya expresión matemática es:

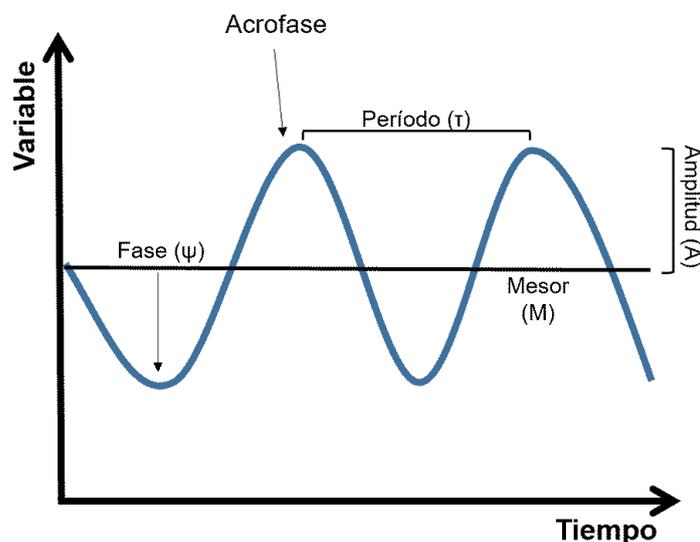
$$V(t) = M + A \cos(\omega \cdot t + f)$$

En este caso, $V(t)$ es el valor que toma la variable a estudiar en el momento (t), M es el mesor, A la amplitud y la fase (ψ) se corresponde con la expresión $(\omega \cdot t + f)$ donde ω es la velocidad angular (en un ritmo circadiano se corresponde a la constante $2\pi/24$) y f es la constante de fase.

Como se observa en la **Figura 21.2**, el mesor (M) es el valor medio que toma la variable a lo largo del ritmo, mientras que la amplitud (A) es la diferencia entre el valor máximo y el valor medio de dicha variable. El período (τ , tau) es el tiempo que tarda la variable en completar un ciclo. La fase corresponde al momento en que la variable adquiere un valor determinado, pudiendo utilizarse como marcador de fase cualquier punto del ritmo (en la figura se ejemplifica con el valor mínimo de la función). A su vez, cabe destacar también que la acrofase es el punto máximo que puede tomar la variable a lo largo de la oscilación. Todos estos parámetros se

utilizan para el análisis y comparación de variables circadianas en fisiología y permiten distinguir comportamientos anormales en los ritmos.

Figura 21.2. *Parámetros característicos de los ritmos.*

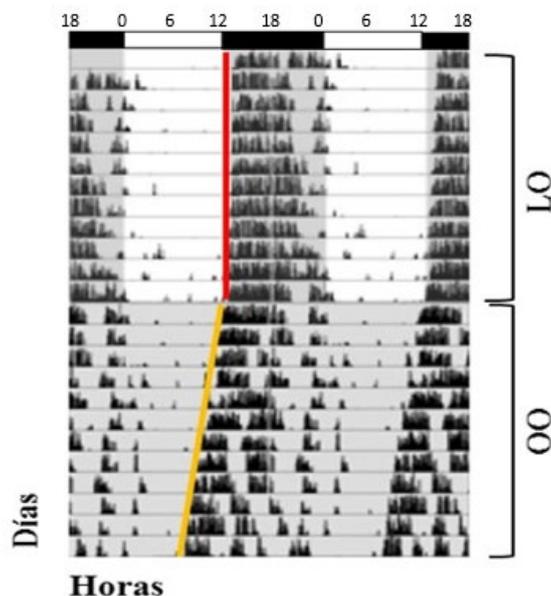


Representación de la oscilación de una variable rítmica a lo largo del tiempo. Parámetros que definen a un ritmo: período (τ), amplitud (A), mesor (M) y fase (ψ).

La sincronización de los ritmos circadianos mediante un *Zeitgeber* se puede estudiar a partir de las salidas del reloj

Para el estudio de los ritmos circadianos se hace imprescindible el control diario de las variables rítmicas de interés. Una de las técnicas más implementadas por la cronobiología para tal objetivo consiste en el registro de la actividad locomotora de los animales mediante sensores de movimiento o ruedas de locomoción durante varios días sucesivos. La información recolectada es transferida a una representación gráfica llamada **actograma** (Figura 21.3) que se construye graficando los valores de actividad obtenidos a lo largo de las 24 horas del día (eje X), colocando un día debajo de otro (eje Y). Para facilitar la interpretación visual y su posterior análisis, se suelen graficar como “gráficas dobles” o *double plot*. La escala del eje X en este tipo de gráficos es de 48 horas donde las segundas 24 horas de cada fila se repiten en las primeras 24 horas de la fila de abajo.

Figura 21.3. Representación de un actograma doble del registro de actividad locomotora de un roedor nocturno



Registro de actividad general de un ratón en LO (parte superior) y en OO (parte inferior). En el eje Y se representan los días sucesivos y en el X las horas reloj. LO: La barra blanca y la zona blanca representan las horas de luz, y la barra negra y la zona gris las de oscuridad. OO: la zona gris representa la oscuridad constante. Las líneas se corresponden con el inicio de la actividad (rojo en LO, amarillo en OO).

Si lo que se encuentra bajo estudio es la actividad locomotora diaria de un animal, el experimento se realiza en presencia de un *zeitgeber* (en este caso un ciclo LO, parte superior de la **Figura 21.3**). La barra superior del actograma grafica el ciclo LO con un período de 24 h, 12 h de luz (barra blanca superior y zona blanca del actograma) y 12 h de oscuridad (barra negra y zona gris). En caso de animales nocturnos, como los ratones, se observa que los mismos están en reposo durante el día y en actividad durante la noche. En este tipo de análisis se hace referencia a las horas del día mediante la utilización del término *zeitgeber time* (ZT), donde ZT0 se define como el momento de encendido de las luces, siendo ZT12 el momento de apagado de las mismas.

Si en cambio, el interés está centrado en el estudio de las variables **circadianas endógenas** del organismo, el mismo es colocado en condiciones ambientales constantes (OO: parte inferior de la **Figura 21.3**). Bajo condiciones de oscuridad constante el periodo en libre curso puede ser diferente a 24 horas; en el caso de la figura 6, se puede observar como la actividad no inicia todos los días en el mismo momento, sino que se va corriendo hacia la izquierda (línea amarilla). Esto se debe a que en el caso de los ratones el período es de 23,6 horas aproximadamente. En estas condiciones, se define la franja horaria donde el animal está en reposo como '*día subjetivo*' y cuando animal está activo como '*noche subjetiva*'. El día circadiano en OO (sumatoria de las horas de día subjetivo más noche subjetiva) se divide en 24 horas circadianas o *circadian time* (CT), donde CT12 se define como el momento de inicio de la actividad comportamental, y a partir de esta referencia se calculan los restantes CTs.

A su vez, para el estudio de una variable rítmica, se hace necesaria la definición de un marcador de fase que permita estudiar los cambios en la fase del ritmo producto de una manipulación experimental. El más utilizado suele ser el inicio de la actividad, la cual puede observarse en la **Figura 21.3** tanto en LO (línea roja) con un período de 24 h, como en OO (línea amarilla), con un período menor a 24 h.

El reloj central en mamíferos se encuentra en el hipotálamo

Dado que los ritmos se presentan en el comportamiento y la fisiología de los animales, la búsqueda de un **reloj** en el sistema nervioso central dominó la Cronobiología entre 1960 y 1990. A partir de experimentos de lesión en las diferentes áreas del cerebro de mamíferos, se localizó una pequeña región del hipotálamo, por encima del quiasma óptico, denominada núcleos supraquiasmáticos (NSQ) la cual funciona como el reloj central del organismo (**Figura 21.4**). En ratones, cada núcleo posee alrededor de 10.000 neuronas que se comportan como verdaderos osciladores autónomos y se encuentran en íntimo contacto con células de la glía.

El proceso de *sincronización fótica* se da a través del tracto retino hipotalámico (TRH), es decir, la retina se contacta vía dos nervios con el quiasma óptico (QO) que se encuentra bajo los NSQ. Es la retina quien recibe la luz externa y envía señales principalmente glutamatérgicas, mediante los axones de células ganglionares fotosensibles a las neuronas de los NSQ, donde el glutamato será responsable de la generación de una cascada de señales que modulan la expresión de los genes reloj.

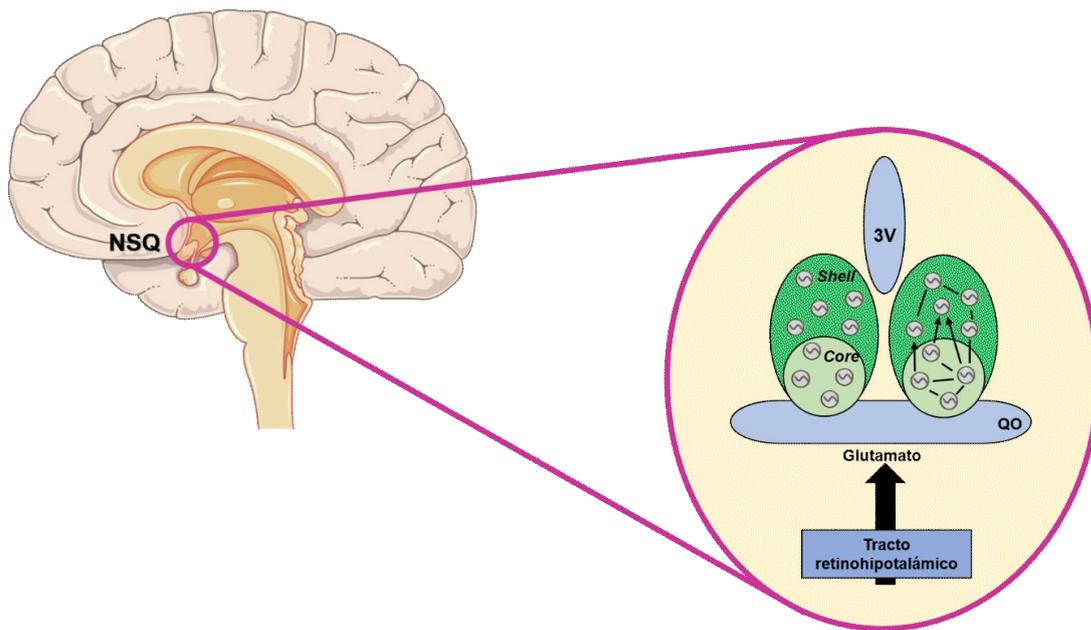
Estructuralmente, los NSQ se subdividen en dos regiones anatómicas: dorso-medial (DM) o *core* y ventrolateral (VL) o *shell* (**Figura 21.4**). La región *core* recibe las aferencias de la retina y envía proyecciones a *shell* mientras que esta región recibe además aferencias moduladoras de tipo **no fóticas** provenientes de otras regiones del cerebro, y envía proyecciones tanto a *core* como a otras regiones del hipotálamo. Son las neuronas de la región *shell* las que poseen verdaderas oscilaciones autónomas, las cuales, como se menciona previamente, son moduladas

¿Las personas no videntes son capaces de sincronizarse al ciclo LO?

En diferentes estudios realizados con personas no videntes, al medir variables fisiológicas tales como la temperatura, el cortisol y la melatonina, se ha observado que los mismos presentan periodos cercanos a las 24 horas. Como veremos más adelante, las interacciones sociales pueden actuar como sincronizador sobre el reloj central. De esta forma, ciertos individuos que no responden al estímulo fótico del ciclo LO, muestran ritmos sincronizados a 24 horas.

por aferencias fóticas y no fóticas y, por lo tanto, sincronizadas a los estímulos correspondientes, siendo así la zona responsable de dirigir las salidas del reloj circadiano.

Figura 21.4. Esquema de la organización de los NSQ y el proceso de sincronización fótica



Los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) se ubican en el hipotálamo, por encima del quiasma óptico, favoreciendo la comunicación entre la retina y los NSQ, donde las células del core reciben señales provenientes del tracto retinohipotalámico y envía proyecciones a Shell donde se encuentran los osciladores autónomos.

La sincronización de los NSQ se ve reforzada por una vía independiente de la vía fótica tradicional

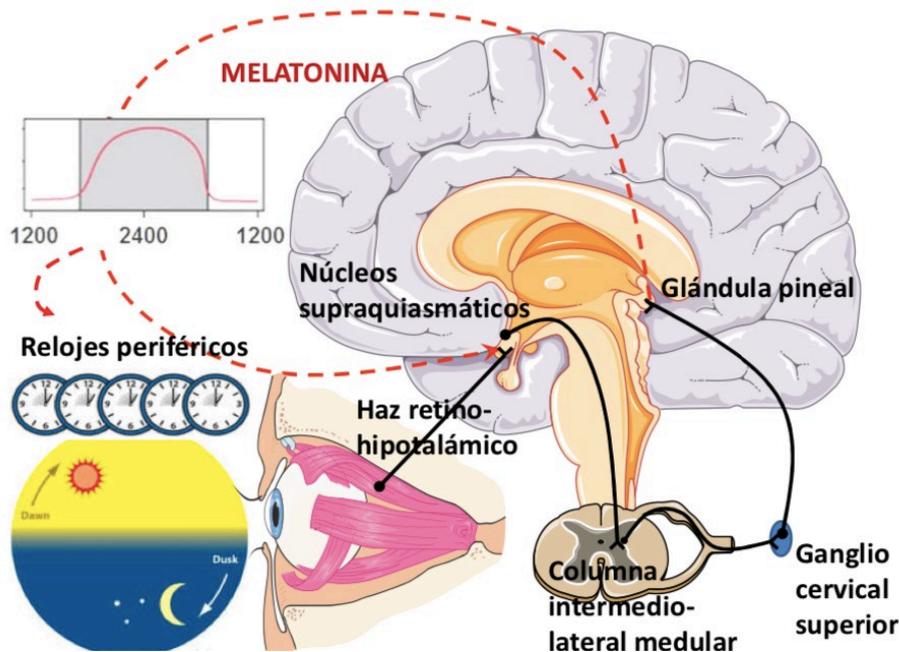
Si bien la sincronización de los NSQ se da gracias a la comunicación directa del tracto retinohipotalámico con los mismos, existe una vía independiente que permite reforzar dicha sincronización sobre el reloj central. El Ganglio Cervical Superior (GCS) es un ganglio simpático paravertebral, situado entre la vaina de la arteria carótida interna y la vena yugular interna. Dentro del campo de inervación de los SCG se encuentran la hipófisis, la eminencia media, el cuerpo carotideo, la tiroides y paratiroides, el iris el musculo de Müller y la glándula pineal, que reciben principalmente una liberación de norepinefrina desde las terminales sinápticas de los GCS como su principal neurotransmisor.

¿Se puede transferir el reloj central de un organismo y mantener las propiedades en otro huésped?

En el año 1991 *Ralph* y *Lehman* publicaron un trabajo donde trasplantaban NSQ de ratones sanos en ratones que presentaban mutaciones genéticas en dichas regiones y observaron que se transfería el fenotipo rítmico del donante. De esta forma comprobaron no solo que dicha región se encargaba de mantener la ritmicidad de las diferentes variables fisiológicas del organismo, sino que también dicho reloj poseía una determinación genética de los ritmos circadianos

Como mencionamos, uno de los principales blancos de los GCS es la **glándula pineal**, promoviendo la liberación de **melatonina** bajo el control estricto de los NSQ. Varias zonas del hipotálamo, como el núcleo preóptico medio, el arcuato, el dorsomedial y el paraventricular (NPV), reciben señales sincronizadoras de los NSQ, modulando circadianamente sus aferencias. Particularmente los NSQ ejercen un control sobre las eferencias del NPV modulando circadianamente la mayoría de las funciones del sistema nervioso autónomo, principalmente aquellas que derivan de los GCS. De este modo, los NSQ controlan rítmicamente la liberación de norepinefrina hacia la glándula pineal, promoviendo la producción y liberación de melatonina durante la noche, e inhibiéndola durante el día (**Figura 21.5**). El pico de melatonina posee una influencia directa sobre el reloj central, reforzando la idea de que “es de noche” y, como veremos más adelante en este capítulo, es una de las principales señales de salida que permite la sincronización de los denominados **relojes periféricos** en el resto de los tejidos del organismo.

Figura 21.5. Esquema de la sincronización fótica y la vía de sincronización inducida por melatonina en los NSQ



La sincronización fótica dada por la comunicación entre el tracto retinohipotalámico genera que, durante el día, los NSQ envíen señales al ganglio cervical superior y este último inhiba la producción de melatonina en la glándula pineal. Cuando la señal de “luz” finaliza, la inhibición finaliza y la glándula pineal comienza a producir y secretar melatonina, la cual va a actuar sobre los NSQ reforzando la idea de que es “de noche”, así como también será una de las moléculas de salida del reloj central como sincronizador de los relojes periféricos presentes en el resto del organismo.

Si bien existen otras fuentes de melatonina (como la retina) y otros estímulos para su producción (como la liberación de catecolaminas dependiente del estrés), este sistema de señalización NSQ – NPV – GCS – glándula pineal, es el responsable de generar y mantener el ritmo circadiano de melatonina circulante. El ritmo de melatonina es uno de los marcadores de fase del reloj de preferencia en Cronobiología ya que posee una influencia directa sobre el

reloj central y es, a su vez, una de las principales señales de salida que permiten la sincronización de los denominados

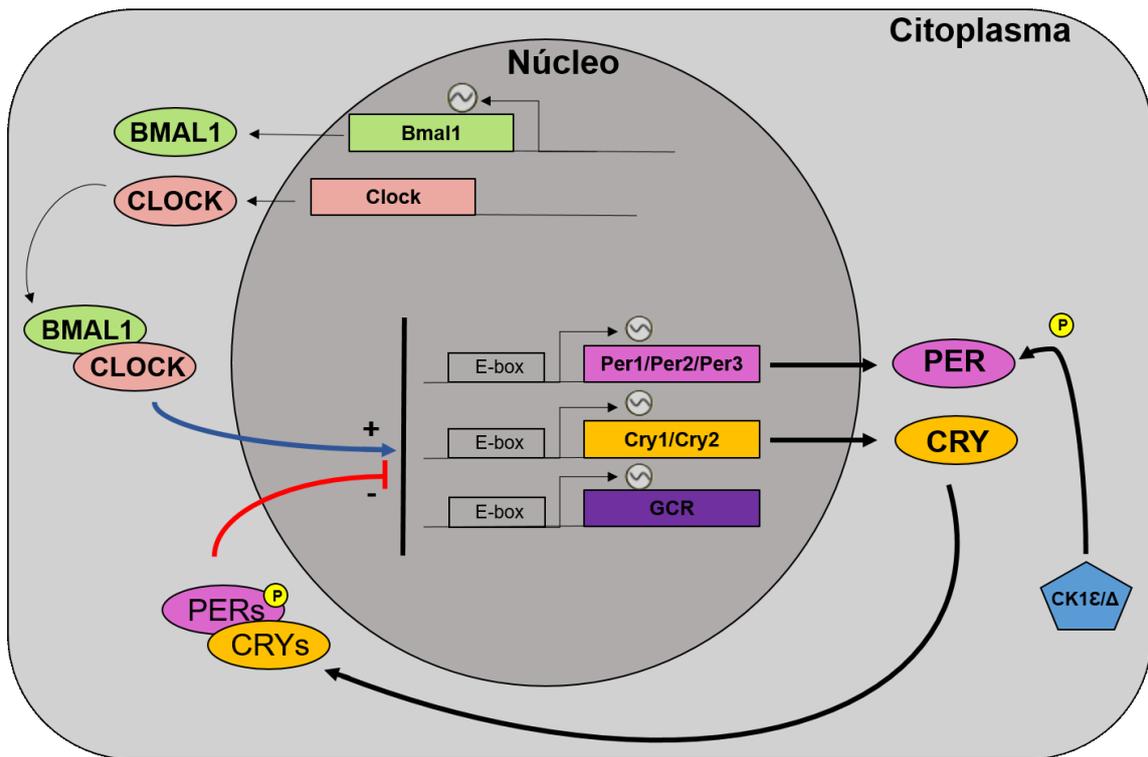
El reloj molecular funciona como un sistema de retroalimentación negativa mediado por elementos positivos y elementos negativos

A nivel celular la oscilación circadiana es resultado de sistemas de retroalimentación negativos sobre bucles transcripcionales/traduccionales, en los que participan los **elementos positivos** CLOCK (*Circadian locomotor output cycles kaput*) y BMAL1 (*Brain and muscle ARNt like protein 1*), y los **elementos negativos** PER (*Period*) y CRY (*Chrysochrome*). Como se observa en la **Figura 21.6**, la expresión de los elementos positivos resulta en la unión de BMAL1/CLOCK en el citoplasma. Este complejo transloca al núcleo donde actúa promoviendo la transcripción de la familia de los genes *Per* y *Cry*. Luego del retraso asociado con la transcripción, traducción y fosforilación de PER mediada por CK1, esta se une a CRY y en conjunto translocan al núcleo donde inhiben la actividad del heterodímero BMAL1/CLOCK, reprimiendo así su propia síntesis. Este mecanismo de retroalimentación lleva a que los niveles de los genes reloj oscilen en forma circadiana dado que el proceso completo ocurre en aproximadamente 24 h. De este modo, los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de *Per 1, 2 y 3*, *Cry 1 y 2* en los NSQ se encuentran en la fase opuesta a los niveles de ARNm de *Bmal1*, mientras que los niveles de *Clock* no oscilan. Adicionalmente, el dímero BMAL1/CLOCK induce la expresión de los genes controlados por el reloj (GCR) los cuales a partir de la variación circadiana en la expresión de ellos es la responsable de los ritmos en las diferentes funciones fisiológicas.

¿El reloj molecular se encuentra solamente presente en las células de mamíferos?

En el año 1984, *Michael Rosbash* junto con *Jeffrey Hall* y *Michael Young*, estudiando el funcionamiento del reloj en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) descubrieron un gen que codificaba para una proteína que se acumulaba durante la noche y disminuía durante el día. Esta proteína la denominaron *Per* y fue el primer indicio de la existencia de un reloj molecular en una célula eucarionte. Más adelante, lograron dilucidar el mecanismo completo de bucles de retroalimentación que completarían lo que hoy conocemos como el reloj molecular, descubrimiento que les valió el premio Nobel en fisiología y medicina en el año 2017

Figura 21.6. Mecanismo molecular del reloj circadiano

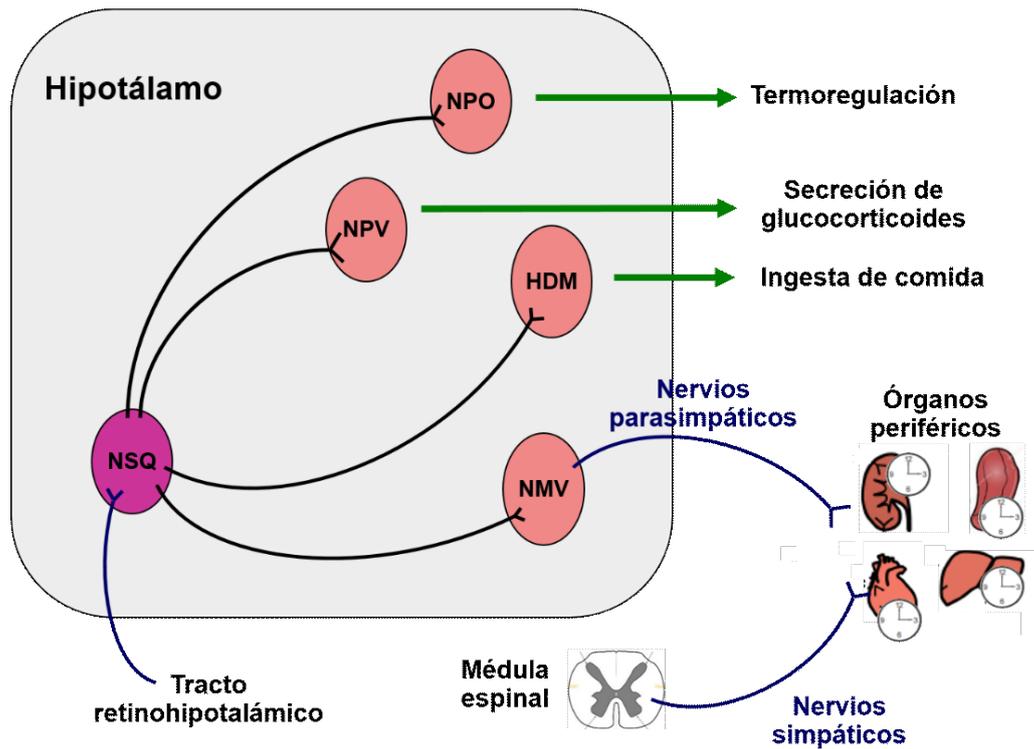


Modelo simplificado del reloj circadiano molecular de mamíferos. El bucle de retroalimentación principal es llevado a cabo por los elementos positivos CLOCK y BMAL1. Estas proteínas heterodimerizan e inician la transcripción de los elementos negativos Per 1, 2 y 3, y Cry 1 y 2, además de los genes controlados por el reloj (flecha azul). El bucle de retroalimentación negativo es llevado a cabo por el heterodímero formado por PER 1 o 2 y CRY 1 o 2, que se trasloca al núcleo e inhiben la función del heterodímero CLOCK-BMAL1 (flecha roja).

La mayoría de los tejidos del organismo poseen un reloj molecular sincronizado por el reloj central

Además de los NSQ, la mayoría de los órganos y tejidos, como el hígado, bazo, corazón y riñón, entre otros, presentan patrones de expresión circadiana en los genes reloj. El mecanismo molecular del reloj circadiano presente en dichos tejidos es igual al descrito en la sección anterior para los NSQ, y es sincronizado por estos núcleos a través de salidas hormonales y/o nerviosas (Figura 21.7).

Figura 21.7. Ritmicidad en órganos y tejidos periféricos



Esquema general de regulación circadiana en tejidos y órganos periféricos. La señal de la luz llega a los NSQ a través del tracto retinohipotalámico. Los NSQ señalizan a otras zonas del hipotálamo como los núcleos paraventriculares (NPV), núcleos preópticos (NPO), hipotálamo dorsomedial (HDM), núcleo medioventral (NMV), entre otros. De esta forma se regulan en forma circadiana diferentes funciones fisiológicas.

Una de las vías de salida de los NSQ a la periferia se produce a partir de las neuronas del *shell* que envían proyecciones hacia otras zonas del hipotálamo ajustando, de este modo, la actividad de los relojes periféricos al ciclo LO. Por ejemplo, como mencionamos previamente, los NSQ envían proyecciones neuronales a los núcleos paraventriculares (NPV) y estos a su vez regulan la vía liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual va a estimular la liberación de adrenocorticotropina en la adenohipófisis, aumentando los niveles de glucocorticoides en el organismo. Como vimos en el *Capítulo 17*, estos últimos regulan actividades biológicas esenciales como la homeostasis del sistema nervioso central, del sistema cardiovascular, y el sistema inmune, entre otras. Otros centros hipotalámicos regulados por los NSQ son el núcleo preóptico (NPO), que regula la temperatura corporal, el hipotálamo dorsomedial (HDM) que regula ingesta de alimento, así como también modula la actividad nerviosa simpática y parasimpática que inerva a los órganos periféricos. A través de estas vías, el sistema nervioso central regula en forma circadiana a diferentes funciones fisiológicas.

Cuando el *Zeitgeber* y el reloj central se desacoplan ocurre una desincronización de los ritmos circadianos en los tejidos periféricos

Si bien hasta el momento describimos las diferentes vías de sincronización por las cuales el reloj central es sincronizado por un *zeitgeber*, en ciertas ocasiones puede generarse un desacople entre el reloj central y el ambiente. ¿Cómo puede suceder tal desacople? Pensemos en un piloto de avión que vive en Sudamérica y realiza un viaje transmeridiano hacia Europa. Cuando sea de noche, dicho piloto tendrá inconvenientes a la hora de dormir a pesar de ser noche en el nuevo país que se encuentre. ¿A qué se puede deber esto? Si bien el reloj central es capaz de sincronizarse al ciclo de LO presente en el ambiente, si el cambio es muy abrupto puede tardar varios días hasta sincronizarse al nuevo ciclo de LO. En estos casos, ocurre un desacople entre el *zeitgeber* y el reloj central generando un fenómeno denominado *jet lag*. El término *jet lag* se definió a partir de las perturbaciones fisiológicas y psicológicas que se generan en individuos que viajan frecuentemente a regiones con husos horarios diferentes; debido a un desacople entre el ciclo LO y el ritmo endógeno del individuo. A nivel experimental, podemos simular dicho fenómeno adelantando o retrasando el encendido/apagado de las luces un solo día, y registrando el tiempo que tarda el animal en adaptar su actividad (u otra variable de salida estudiada) al nuevo ciclo. Si la exposición es aguda la respuesta del organismo es una resincronización gradual a la nueva fase del *zeitgeber*.

Ahora bien, ¿Qué sucede si al piloto del caso anterior, luego de dos días en Europa, lo vuelven a mandar a Sudamérica, y así sucesivamente? Si bien el reloj central es capaz de ajustarse a un nuevo ciclo de LO, la velocidad con la que realiza el ajuste es limitada. Si los cambios en ciclo LO se producen con una frecuencia mayor a la capacidad de sincronización del sistema (*jet lag* crónico, JLC), se genera una **desincronización interna**. La sincronización al nuevo ciclo LO comienza a nivel de los NSQ y continúa con los diferentes osciladores periféricos, cada uno de los cuales presenta una cinética de sincronización particular, donde se comienza a observar la pérdida de las relaciones de fase entre los diferentes osciladores periféricos, y a su vez las variables fisiológicas y comportamentales (ritmo de alimentación, sueño-vigilia, etc.).

Diversos estudios realizados en trabajadores en turnos rotativos o dedicados a trabajar únicamente de noche, demuestran que el rol del reloj circadiano resulta de central importancia en el desarrollo y establecimiento de muy diversas patologías. Estudios epidemiológicos muestran que alteraciones exógenas de los ritmos en humanos, ya sea por esquemas de trabajo nocturno o rotativo, o por *jet lag* (luego de viajes transmeridianos), aumentan el riesgo de contraer diversas enfermedades. En estas poblaciones se han observado diversos desordenes, incluyendo enfermedades cardiovasculares. La incidencia de la hipertrofia ventricular izquierda y el aumento de la presión arterial sistólica es significativamente mayor en pilotos de aviación en comparación con la población general mientras que en trabajadores con horarios rotativos, se observa, además, mayor incidencia de obesidad, aumento de la trigliceridemia y del índice de aterogenicidad debido a una disminución de los niveles de HDL en sangre en comparación con trabajadores diurnos. A su vez, se ven modificados los tiempos de ingesta. Los trabajadores

nocturnos tienden a comer menos durante el desayuno y el almuerzo debido a que suelen ingerir carbohidratos a medianoche.

¿Existe alguna forma de corregir la desincronización circadiana?

Durante las secciones anteriores explicamos cómo puede modificarse la interacción entre un *zeitgeber* como el ciclo LO y el reloj endógeno del organismo, y las consecuencias del desacople entre ambos. Esta diferencia entre el reloj endógeno y el ciclo LO suele ser crónico y está marcado principalmente por las rutinas que día a día llevamos como sociedad, implicando así el tener que levantarse temprano para ir a trabajar o llevar a los niños al colegio, entre otras. Para ello, durante la semana utilizamos alarmas para poder despertarnos antes de lo que el reloj endógeno nos “pide” que nos despertemos, mientras que los días libres no lo hacemos y dejamos que siga su curso libre, obteniendo un descanso mayor y más acorde a nuestros ritmos biológicos naturales. Como resultado, Esa diferencia en el descanso entre los días de semana y los días libres, genera otro tipo de desacople denominado **Jet Lag Social**. Aproximadamente 2 de cada 3 personas sufren de *Jet Lag* social en el mundo y tiene consecuencias a nivel cognitivo, debido a que disminuye la productividad y la capacidad de resolver problemas, así como también afecta la salud, generando mayor riesgo de obesidad y trastornos metabólicos, un aumento del consumo de tabaco, cafeína y/o alcohol, y una mayor tendencia a la depresión.

¿Cómo podemos mantener una rutina y a su vez disminuir el efecto del efecto del Jet Lag social?

Generando una rutina que se alinee mejor a nuestro esquema de sueño. No solo dormir las 8 horas recomendadas, sino también lograr hacerlo durante las horas de oscuridad.

Evitando el uso de pantallas antes de acostarse a dormir. Las pantallas *led* del celular, televisor, *tablets*, entre otras, emiten una alta intensidad de luz azul en su espectro. Las longitudes de onda cercanas al azul, a través de las vías fóticas mencionadas previamente, son capaces de inhibir la producción de melatonina, debilitando la sincronización de los NSQ durante la noche.

Exponiéndose a la luz solar durante las horas de la mañana. Se ha comprobado que la cantidad de luz que recibimos durante las primeras horas del día refuerza considerablemente la sincronización del reloj al ciclo LO.

Evitando el consumo de bebidas con cafeína o alcohol antes de irse a dormir.

Referencias

- Abrahamson, E.E. and Moore, R.Y. (2001). Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res*, 916(1-2), 172-91.
- Antle, M.C. and Silver, R. (2005). *Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock*. Trends Neurosci, 28(3), 145-51.
- Borgs, L., et al. (2009). Cell "circadian" cycle: new role for mammalian core clock genes. *Cell Cycle*, 8(6), 832-7.
- Cailotto, C., et al. (2005). The suprachiasmatic nucleus controls the daily variation of plasma glucose via the autonomic output to the liver: are the clock genes involved? *Eur J Neurosci*, 22(10), 2531-40.
- Cuninkova, L. and Brown, S.A. (2008). Peripheral circadian oscillators: interesting mechanisms and powerful tools. *Ann N Y Acad Sci*, 1129, 358-70.
- Cho, K., et al. (2006). Chronic jet lag produces cognitive deficits. *J Neurosci*, 20(6), RC66.
- Ekstrand, K., et al. (1996). Cardiovascular risk factors in commercial flight aircrew officers compared with those in the general population. *Angiology*, 47(11), 1089-94.
- Girotti, M., M.S. Weinberg, and Spencer, R.L. (2007). Differential responses of hypothalamus-pituitary-adrenal axis immediate early genes to corticosterone and circadian drive. *Endocrinology*, 148(5), 2542-52.
- Golombek, D.A., et al. (2013). The times they're a-changing: effects of circadian desynchronization on physiology and disease. *J Physiol Paris*, 107(4), 310-22.
- Hirota, T., et al. (2002). Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts. *J Biol Chem*, 277(46), 44244-51.
- Kalsbeek, A., et al. (2006). SCN outputs and the hypothalamic balance of life. *J Biol Rhythms*, 21(6), 458-69.
- Karlsson, B., A. Knutsson, and Lindahl, B. (2001). Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med*, 58(11),747-52.
- Leone, M. J., & Golombek, D. (2009). Rol de los astrocitos en la interacción inmune-circadiana en el reloj biológico de mamíferos.
- Machado, R.M. and Koike, M.K. (2014). Circadian rhythm, sleep pattern, and metabolic consequences: an overview on cardiovascular risk factors. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 18(1), 47-52.
- Meyer, V. and Lerchl, A. (2014). Evidence for species-specific clock gene expression patterns in hamster peripheral tissues. *Gene*, 548(1), 101-11.
- Moore, R.Y. and Leenn, N.J. (1972). A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neurol*, 146(1), 1-14.
- Nader, N., Chrousos, G.P. and Kino, T. (2010). Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. *Trends Endocrinol Metab*, 21(5), 277-86.

- Plano, S.A., et al. (2017). Circadian and Metabolic Effects of Light: Implications in Weight Homeostasis and Health. *Front Neurol*, 8, 558.
- Reppert, S.M. and. Weaver, D.R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901), 935-41.
- Yamamoto, T., et al. (2004). Transcriptional oscillation of canonical clock genes in mouse peripheral tissues. *BMC Mol Biol*, 5, 18.

Los autores

Coordinadores

De Giusti, Verónica Celeste

Médica y Doctora en Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Profesora de la Cátedra de Fisiología de la FCM-UNLP. Investigadora Adjunta de CONICET en el Centro de Investigaciones Cardiovasculares de La Plata (CIC Dr. Horacio E. Cingolani)- CONICET-UNLP. Más de 20 artículos científicos, entre los que se destacan: Ibañez AM *et al. J Am Heart Assoc.* 2019; 8(7); Medina AJ *et al. Arch Biochem Biophys.* 2020 Sep 29;108600; Ibañez AM *et al. Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* 2022. 1866, 130060. Alteraciones cardiometabólicas durante la menopausia y alternativas farmacológicas y no farmacológicas para su prevención. Mejor Promedio de Egresado de la FCM-UNLP (2007); Premio Becas Estímulo Florencio Fiorini para Investigación en Medicina” (2011-2012); Premio a la Labor Científica, Tecnológica y Artística 2013 al investigador joven de la FCM-UNLP.

Yeves, Alejandra del Milagro

Lic. en Ciencias Biológicas (Universidad Nacional de Mar del Plata (FCEyN-UNMDP) y Doctora en Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Fisiología de la FCM-UNLP. Investigadora Asistente de CONICET en el Centro de Investigaciones Cardiovasculares de La Plata (CIC. Dr Horacio E. Cingolani)- CONICET-UNLP. Medina A *et al. Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2020; Alejandra M. Yeves AM *et al. Acta Physiologica (Oxf)*. 2018. Cardioprotección inducida por el entrenamiento físico y factores humorales como IGF-1 y apelina.

Autores

Aiello, Ignacio

Licenciado en biotecnología de la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ). Ayudante diplomado de la materia Estructura y Función del Cuerpo Humano de la carrera de Enfermería Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata. Becario

doctoral CONICET en el Laboratorio de Cronobiología. Línea de investigación principal en cronoinmunología. Aiello et al. 2021. Chron int; Aiello et al. 2020. Sc adv; Mul Fedele et al. 2020. Frontiers. Premio ANFYB 2020 "Fernando Rusquellas" en ciencias biológicas, bioquímicas, biofísicas y naturales al trabajo "el reloj en la salud. La importancia del sistema circadiano en la investigación, prevención y tratamiento del cáncer".

Ballesteros, Carla Belén

Licenciada en Nutrición, Universidad Católica de la Plata. Docente en la cátedra de Técnica Dietoterápica en la Licenciatura en Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de la Plata (FCM-UNLP). Docente de la Diplomatura en Nutrición Vegetariana y Vegana de la Universidad de Belgrano. Docente de la materia Fisiología en la Licenciatura en Nutrición, FCM-UNLP. Directora de la "Capacitación Profesional en Nutrición Vegetariana" del Colegio de Nutricionistas de la Pcia. de Buenos Aires (CN-BA). Directora del Seminario "Alimentación Complementaria Basada en Plantas" del CN-BA. Proyecto de Extensión "Huerta Urbana en el Marco del Buen Vivir" de la Facultad de Cs. Naturales y Museo (FCNyM-UNLP). Equipo de Coordinación de la Línea de Nutrición del Voluntariado de la Secretaría de Redes en Salud de la FCM, UNLP.

Crocci, Eric Emiliano

Médico de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Ayudante diplomado de la Cátedra de Fisiología de la carrera de Medicina y de la Cátedra de Anatomía y Fisiología Cardiovascular de la carrera de Tecnicatura en Prácticas Cardiológicas, ambas de la FCM-UNLP.

Diaz Zegarra, Leandro Agustín

Licenciado en Biotecnología y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (FCE-UNLP). Ayudante diplomado de la materia Fisiología Humana de la carrera de Licenciatura en Obstetricia de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Becario Doctoral de CONICET en el Centro de Investigaciones Cardiovasculares de la FCM-UNLP-CONICET.

Fernández, Jimena

Licenciada en Nutrición de la Universidad Católica de La Plata (UCALP). Ayudante diplomada de la materia Fisiología en la carrera de Licenciatura en Nutrición de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Jefa de trabajos prácticos (JTP) de la materia Fisiopatología del niño, en la UCALP. Participación en el proyecto de extensión PROCOPIN de la FCM-UNLP.

Garay, Juana Inés

Licenciada en Nutrición de la Universidad Católica de La Plata (UCALP). Ayudante diplomada de la materia Fisiología en la carrera de Licenciatura en Nutrición de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Jefe de Trabajos Prácticos de Fisiología Humana, jefe de trabajos Prácticos de prácticas hospitalarias, Ayudante diplomada de Ética y Bioética, todas en la UCALP. Ayudante diplomada de la materia patologías digesto-absortivas de AADYN - Universidad de España. Docente en Instituto Casatti en la materia Nutrición y dietoterapia. Profesorado universitario en curso.

Gracia, Lucas

Médico de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Ayudante diplomado de la materia Estructura y Función del Cuerpo Humano de la carrera de Enfermería Universitaria de la FCM-UNLP. Médico residente de Pediatría en Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil "Don Victorio Tetamanti" de Mar del Plata.

Jensen, Nicolás Agustín

Estudiante de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Ayudante alumno de la materia Fisiología de la carrera de Medicina y de la materia Estructura y Función del Cuerpo Humano de la carrera de Enfermería Universitaria, ambas pertenecientes a la FCM-UNLP.

Legardón, Juan Andrés

Estudiante de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Ayudante alumno de la materia Fisiología de la carrera de Medicina y de la materia Estructura y Función del Cuerpo Humano de la carrera de Enfermería Universitaria, ambas pertenecientes a la FCM-UNLP.

Mucci, Federico

Odontólogo egresado de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata (FO-UNLP). Postgrado en endocannabinología y terapéutica cannabica (UNLP). Ex Ayudante diplomado de la materia de Fisiología de la carrera de Licenciatura en Obstetricia de la FCM-UNLP. Jefe de trabajos prácticos cátedra de fisiología de la facultad de Odontología de la universidad de Buenos aires (FOUBA).

Paoletti, Dahiana Gisell

Médica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Ayudante diplomado de materia Fisiología de la carrera de Licenciatura en Obstetricia de la FCM-UNLP.

Rincón, Juana Evangelina

Licenciada en Nutrición de la Universidad Católica de La Plata (UCALP). Diplomatura en alimentación vegetariana y vegana, Universidad de Belgrano (UB). Ayudante diplomada de la materia Fisiología en la carrera de Licenciatura en Nutrición de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Tutora en curso de “Capacitación profesional Nutrición vegetariana”, Colegio de Nutricionistas de la Provincia de Buenos Aires. Educadora en Diabetes, Medtronic-Empresa de Tecnología en Diabetes. Encargada del área de nutrición de “Clínica Neuropsiquiatría Santa Teresa de Ávila”. Integrante de la Coordinación de la Línea de Nutrición del Voluntariado de la secretaría de Redes en Salud de la FCM- UNLP.

Roldán Palomo, Ana Rocío

Licenciada en Biotecnología y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de la Plata (FCE-UNLP). Estudiante de la Especialización en Docencia de la UNLP. Jefe de Trabajos Prácticos dedicación simple en la asignatura Estructura y Función del Cuerpo Humano para la carrera de Enfermería Universitaria de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de la Plata (FCM-UNLP), y en las materias Fisiología Animal, Fisiología y Fisiopatología de la FCE-UNLP. Participación en Jornadas sobre Prácticas docentes en la UNLP y en numerosos congresos de docencia en Fisiología, recibiendo premios a trabajos presentados en 2014, 2016, 2017 y 2018. Autora de artículos científicos relacionados expresión y función de canales iónicos en el músculo liso de la arteria umbilical humana.

Rose Cash Rasch, María de los Angeles

Licenciada en Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA). Carrera docente (UBA). Ayudante diplomado de la materia Fisiología en la carrera de Licenciatura en Nutrición de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP) y en la Lic. en Nutrición-UBA. Profesor titular de Fisiología- Lic. en Nutrición. Universidad Católica de la Plata. Nutricionista de planta e Instructora de residentes de nutrición del HIGA Prof. Dr. R. Rossi. Nutricionista de Fresenius Medical Care Argentina. Trabajos: Valoración del estado nutricional en pacientes prequirúrgicos en un hospital de agudos de la provincia de Buenos Aires, *Revista Dieta*. Estado del soporte nutricional enteral hospitalario: prescripción vs. requerimientos de energía, *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. ¿Qué valor del peso corporal es útil para calcular los Requerimientos nutricionales del paciente? Acerca de la estimación indirecta del peso corporal, *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*.

Rubio, Iván Eduardo

Estudiante de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Ayudante alumno de la materia Fisiología de la carrera de Medicina y de la Licenciatura en Nutrición, ambas pertenecientes a la FCM-UNLP.

Sala, Julieta

Médica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Médica residente de clínica médica del hospital San Roque de Gonnet. Ayudante diplomada de la materia Fisiología de la carrera de Licenciatura en Obstetricia y ex Ayudante alumna de la Cátedra de Fisiología y Física Biológica de la carrera de Medicina, ambas de la FCM-UNLP. Integrante de secretaría de Género CECIME. Organizadora de la Cátedra libre "aborto: un problema de salud pública". Extensionista PROCOPIN.

Surace, Franco

Estudiante de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Ayudante alumno de la materia Estructura y Función del Cuerpo Humano de la carrera de Enfermería Universitaria de la FCM-UNLP.

Tammone, Daiana

Estudiante de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Ayudante alumna de la materia Fisiología de la carrera de Medicina y de la Licenciatura en Nutrición, ambas pertenecientes a la FCM-UNLP.

Teijeiro, Manuel

Biotecnólogo y Doctor en Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (FCEX - UNLP). Ayudante Diplomado Fisiología Humana para la carrera de Licenciatura en Obstetricia de la Facultad de Ciencias Médicas (FCM-UNLP). Profesional Asistente de Laboratorio Microbiología Instituto Nacional de Alimentos, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (INAL-ANMAT). Teijeiro, M.; Pérez, P.F.; De Antoni, G.L. y Golowczyc M.A. SUITABILITY OF KEFIR POWDER PRODUCTION USING SPRAY DRYING, *Food Research International*, 2018, vol. 112, 169-174.

Valdez, María Emilia

Médica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Ex Ayudante diplomada de la materia Estructura y Función del Cuerpo Humano de la carrera de Enfermería Universitaria de la FCM-UNLP. Médica residente de tocoginecología del hospital interzonal Dr. Alende de Mar del Plata.

Vélez Rueda, Jorge Omar

Licenciado en Genética de la Universidad Nacional de Misiones. Doctor en Ciencias Médicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Jefe de trabajos prácticos de la Materia Fisiología de la Licenciatura en Nutrición de la FCM-UNLP. Profesor Asociado de Fisiología de la Carrera de Kinesiología Y Fisiatría de la Universidad

Católica de La Plata. Coordinador del Curso de Posgrado Nutrición para la Práctica Clínica de la FCM-UNLP. Carrera de investigador docente de la FCM-UNLP

Vico, Julieta Anabela

Médica egresada en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Beca para la realización de Máster en Investigación en Ciencias de la Salud. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra, España. Curso 2021/2022. Ayudante diplomada de la Cátedra de Fisiología de la carrera de Licenciatura en Obstetricia de la FCM-UNLP.

Viviani Rossi, Eugenio

Médico egresado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Especialización médica en Nutrición en la Fundación Barceló. Director de curso de postgrado en alimentación vegetariana y vegana de la FCM-UNLP. Director de CENI (Centro Educativo de Nutrición Integral). Ayudante diplomado en Cátedra de Fisiología de la carrera de Licenciatura en Nutrición de la FCM-UNLP. Caracterización y seguimiento de microbiota intestinal y parámetros clínicos, metabólicos y de biomarcadores en cohortes de referencia, con obesidad, prediabetes y diabetes tipo 2 en Argentina. Actualmente en desarrollo. Proyecto interinstitucional CONICET-Universidad Austral.

Zoroza, María Paz

Estudiante (cursando la práctica final obligatoria) de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (FCM-UNLP). Ayudante alumna de la materia Fisiología de la carrera de Licenciatura en Obstetricia de la FCM-UNLP.

De Giusti, Verónica Celeste

Fisiología Humana : un enfoque destinado a los profesionales de la salud / Verónica Celeste De Giusti ; Alejandra del Milagro Yeves ; coordinación general de Verónica Celeste De Giusti ; Alejandra del Milagro Yeves. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; EDULP, 2023.

Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga
ISBN 978-950-34-2329-5

1. Fisiología. 2. Salud. I. Yeves, Alejandra del Milagro. II. Título.
CDD 612

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2024
ISBN 978-950-34-2329-5
© 2024 - Edulp

n
naturales


Edulp
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA